

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin  
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin  
Direktor: Professor Dr. med. G. Stüttgen

---

PENETRATION VON DITHRANOL, TRIACETYL-DITHRANOL  
UND 8-METHOXYPsorALEN IN DIE MENSCHLICHE HAUT —  
IN VIVO

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bernhard Kammerau

aus Hennersdorf/Schlesien

1976



Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin

im

Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Augustenburger Platz 1

1 Berlin 65

Direktor: Professor Dr. med. G. Stüttgen

---

PENETRATION VON DITHRANOL, TRIACETYL-DITHRANOL UND  
8-METHOXYPSORALEN IN DIE MENSCHLICHE HAUT -

IN VIVO



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bernhard Kammerau

Hennersdorf/Schlesien

Referent : Professor Dr. med. G. Stüttgen

Korreferent : Professor Dr. med. E. Schwarz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der  
Freien Universität Berlin

Promoviert am : 13. 1. 1976

## INHALTSVERZEICHNIS

## Seite

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Zusammenfassung                | 1  |
| Einleitung                     | 3  |
| Material und Methodik          | 12 |
| Ergebnisse                     | 22 |
| Zusammenfassung der Ergebnisse | 31 |
| Diskussion                     | 35 |
| Literaturverzeichnis           | 46 |

## Anhang

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Strukturformeln von Dithranol, Triacetyl-Dithranol<br>und 8-Methoxypsoralen | 52 |
| Legenden zu den Abbildungen                                                 | 53 |
| Abbildungen                                                                 | 55 |
| Tabellarische Wiedergabe der Meßdaten                                       | 67 |
| Lebenslauf                                                                  | 88 |
| Danksagung                                                                  | 89 |

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über In-Vivo-Untersuchungen zur Penetration von drei Pharmaka, die in der lokalen Therapie der Psoriasis Anwendung finden. Es handelt sich dabei um :

1. Dithranol, welches in seiner klinischen Wirkung zwar bekannt und unumstritten, in seinem Wirkungsmechanismus jedoch erst in Teilaspekten geklärt ist;
2. Triacetyl-Dithranol, ein Derivat des Dithranol, von dem bislang angenommen wurde, daß es nach erfolgter Penetration noch innerhalb der Haut zu Dithranol umgewandelt und als solches dann wirken würde; und schließlich
3. 8-Methoxypsoralen, das als Photosensibilisator augenblicklich im Brennpunkt der modernen Psoriasis-Therapie steht.

Physikalisch-chemische und biologische Parameter innerhalb des Hautgewebes beeinflussen das Eindringen lokal applizierter Pharmaka in den Organismus; über die vielfältigen Wechselbeziehungen, die dabei zum Tragen kommen, ist durch die Arbeitsgruppe STÜTTGEN, SCHAEFER, ZESCH (s.Lit.Verz.) wiederholt berichtet worden. Bei den vorliegenden Penetrationsuntersuchungen, die im Rahmen einer ärztlichen Tätigkeit auf einer Haut-Station des Rudolf-Virchow-Krankenhauses/Berlin mittels Isotopentechnik durchgeführt wurden, lag

besonderer Wert auf der Erfassung von Konzentrationen innerhalb der einzelnen, lebenden Hautschichten. Die Meßdaten wurden, z.T. in Kombinationsuntersuchungen über die Urinausscheidung, tabellarisch und graphisch ausgewertet. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte im Hinblick auf drei, in der Einleitung vorge-tragener, Thesen zur Wirkungsweise der besagten Antipsoriatika sowie im Hinblick auf praktische Konsequenzen bei der Lokalbe-handlung der Psoriasis.

## Einleitung

Die Lokalbehandlung der Psoriasis vulgaris ist bis zum heutigen Tag ein unbefriedigend gelöstes Problem geblieben, obwohl diese Erkrankung zu den häufigsten Hautkrankheiten zählt und es in der Vergangenheit gewiß nicht an Anstrengungen gefehlt hat, diesem Leiden therapeutisch beizukommen. Keine andere Hautkrankheit dürfte je mit so vielen und unterschiedlichen Medikamenten behandelt worden sein wie gerade die Psoriasis; trotzdem steht dem behandelnden Arzt immer noch kein Mittel zur Verfügung, welches in der Lage ist, dem Patienten über einen längeren Zeitraum Rezidivfreiheit zu garantieren, geschweige denn endgültige Heilung zu bringen. Hauptgrund für diesen Tatbestand muß die Erkenntnis sein, daß die Genese der Schuppenflechte bislang unbekannt und somit echte Angriffspunkte für therapeutische Maßnahmen hypothetisch geblieben sind.

Die derzeit auf dem Markt befindlichen lokalen Antipsoriatika lassen sich in fünf Gruppen einteilen, die zwar alle mehr oder minder therapeutische Wirksamkeit zeigen, im übrigen jedoch mit recht erheblichen Nachteilen behaftet sind.

Die als erstes zu nennenden Quecksilbersalze hatten früher zwar - mangels besserer Möglichkeiten - ihren festen Platz in der Psoriasistherapie, sollten aber in einem umweltbewußten

Zeitalter, welches Quecksilber als hochtoxisches Metall zu vermeiden sucht, eigentlich schon als obsolet angesehen werden.

Als zweites wäre die Gruppe der Teere zu nennen. Ihre antipsoriatische Wirkung ist unbestritten, ihre carcinogene Wirkung bei längerer Anwendung zumindest immer wieder diskutiert (39). Zudem haften den Teeren stets ein deutlicher Geruch, nicht zuletzt auch der Nachteil der Verschmutzung, an. Darüberhinaus sind gewisse Formen der Behandlung, wie z.B. die kombinierte Teer-UV-Therapie nach GOECKERMAN (17; 43) oder aber die Behandlung von Psoriasis-Herden am behaarten Kopf mit teerhaltigen Kombinationssalben, wohl nur unter klinischen Bedingungen durchführbar.

Die Stoffklasse der synthetischen Glukokortikoide hingegen stellte mit ihrer Einführung in die Psoriasis-Therapie eine echte Bereicherung dar. Hier lagen nun erstmals hochwirksame Substanzen vor, unter denen sich Psoriasis-Herde erstaunlich rasch rückbildeten; die Anwendung war sauber und nur selten an die Station gebunden. - Leider ist die Rezidivquote, was Schnelligkeit anbelangt, umso unerfreulicher, und jeder Dermatologe weiß, mit welcher Geschwindigkeit neue Effloreszenzen aufschießen können, wenn mit der Behandlung auch nur für kürzere Zeit unterbrochen wird. Berücksichtigt man weiterhin, daß sich die Psoriasis nicht selten über große Körperpartien erstreckt und somit erhebliche

Mengen hochwirksamer Kortikoidverbindungen über längere Zeit hinweg gegeben werden müssen, so drängt sich dem behandelnden Arzt stets die Frage auf, ob nicht irgendwann doch mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Auf die vierte Gruppe, nämlich die Anthralinfarbstoffe, soll in dieser Arbeit näher eingegangen werden. Chrysarobin und seine Derivate, aus der Rinde eines südamerikanischen Baumes gewonnen, sind seit langem in die dermatologische Therapie der Psoriasis eingeführt (12). Der Behandlungserfolg variierte jedoch stark mit Herkunft und Aufbereitungsart der Rinde, bis im Zeitalter der chemisch gewonnenen Anthrachinonfarbstoffe endlich ein Derivat gefunden wurde, welches sich als gleichmäßig stark wirkendes Antipsoriatikum herausstellte. Es handelte sich dabei um das Dithranol, einen Grundkörper der Anthrachinone überhaupt. Über die Struktur-Wirkungsbeziehungen der Anthranole bzw. Anthrachinone ist von der Arbeitsgruppe KREBS et al. eingehend berichtet worden (16); es kann und soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden.

Die stets wiederkehrenden Nachteile des Dithranols und vieler seiner Derivate sind einmal der deutliche bis starke Reizeffekt, den diese Substanzen vor allem auf die gesunde Haut ausüben und zum anderen die sich aus der chemischen Struktur ableitbare Eigenschaft, starke Farbbildner zu sein. Speziell Dithranol gibt in Gegenwart von Sauerstoff und

Feuchtigkeit violette bis tiefblaue Verfärbungen an jeglichem Material, das mit diesem Stoff in Berührung kommt.

Unter den Abkömmlingen des Dithranols ist seit längerem ein Derivat bekannt, welches durch Veresterung der Hydroxylgruppen mit Essigsäure entstanden ist. Dieses Triacetat des Dithranols - im folgenden kurz Triacetyl-Dithranol genannt - liegt als weißes Pulver vor. Triacetyl-Dithranol wurde in den letzten Jahren in die Psoriasis-Therapie eingeführt (9). Dabei ging man von der Vorstellung aus, daß von dem Molekül innerhalb der Haut die Acetylgruppen abgespalten würden und das freigesetzte Dithranol nun direkt am Wirkort - ohne o.a. Nachteile - seine volle therapeutische Wirkung entfalten könne. Triacetyl-Dithranol mußte dazu in eine Applikationsform gebracht werden, die es ermöglichte, daß diese Substanz überhaupt in die Haut gelangte. Ebenso durften die Bindungskräfte innerhalb des Moleküls nur sehr gering sein, damit zumindest die Hydroxylgruppen leicht abspaltbar waren und therapeutisch relevante Mengen von Dithranol entstehen konnten.

Zur Wirkungsweise des Dithranol besagen die derzeit geläufigen Vorstellungen, daß diese Substanz in der psoriatischen Haut den pathologischen Zellteilungsrythmus reguliert, indem durch einen cytostatischen Effekt die übersteigerte Mitoserate der Epidermis wieder auf ein normales Maß zurückgeführt wird (1; 6; 18; 29; 34; 35). Diese Hypothese zur cytostatischen Wirkung

fußt in ihrer qualitativen Aussage auf einer Reihe von experimentellen Ergebnissen, wie Anlagerung an die DNS, Hemmung der DNS-abhängigen Ribonuklease, Beeinflussung des Wachstums niederer Organismen, aber auch biologischen Parametern wie Hemmung der Atmung von Zellen im Warburg-Apparat (6; 26; 29; 31; 34; 35).

Des weiteren ergibt sich eine auffallende Analogie zu anderen Cytostatika, die als fünfte Gruppe Anwendung in der Psoriasis-Therapie finden. Zu nennen sind hier das Methotrexat als Folsäure-Antagonist, welches in niedriger Dosierung parenteral verabfolgt wird; weiterhin das  $\beta$ - $\beta$ -Dichlor-Diäthylsulfid (Schwefel-Lost) als alkylierende Substanz (25), welches zumindest in der UdSSR als lokales Antipsoriatikum Verwendung findet und schließlich das 5-Fluouracil (38). Die Nachteile dieser, die Zellteilung hemmenden Substanzen liegen auf der Hand.

Über diesen allgemeinen Ansatz, daß zumindest eine Triebkraft in der Pathogenese der Psoriasis die übersteigerte Zellteilungsrate ist, und daß deren Reduzierung zur passageren Heilung dieser Krankheit führt, wird neuerdings eine völlig andersartige Substanz in der Psoriasis-Therapie diskutiert. Es handelt sich um das 8-Methoxypsoralen, welches ursprünglich von EL-MOFTY (3; 4; 5) in die Therapie der Vitiligo eingeführt wurde und nun seit einigen Jahren verschiedentlich als lokales Antipsoriatikum eingesetzt wird (19; 20; 36; 37; 41; 42).

Die molekularbiologischen Angriffspunkte dieses Photosensibilisators beruhen grob vereinfacht darauf, daß sich 8-Methoxypsoralen in Gegenwart von Licht einer bestimmten Wellenlänge an die DNS anlagert und somit die Ablesbarkeit des genetischen Codes blockiert, d.h. in diesem speziellen Falle Hemmung der Zellteilung bewirkt (21; 22; 40). Bei sorgfältigem therapeutischem Vorgehen kann der Wert der photochemischen Behandlung der Psoriasis mit 8-Methoxypsoralen sicher nicht bezweifelt werden. Sinngerechtes Vorgehen bedeutet jedoch gerade bei dieser Substanz, daß applizierte Menge, Transportgröße und Transportdauer in einem adäquaten Verhältnis zu dem Co-Faktor Bestrahlung stehen.

All das bisher Gesagte muß als notwendiger Rahmen zu drei Thesen aufgefaßt werden, die Gegenstand der nachfolgenden Untersuchungen sind. Die erste These besagt, daß Dithranol seine therapeutische Wirkung bei der Psoriasis - in Analogie zu einer Reihe von anderen Cytostatika - durch Hemmung der Zellteilung entfaltet.

Dem stehen Überlegungen und Beobachtungen von IPPEN gegenüber, der sah, daß eine der chemischen Eigenschaften von Dithranol, nämlich die Fluoreszenz in histologischen Schnitten, schon in den obersten Zellagen der Haut verlorengelht (12). IPPEN folgert daraus, daß Dithranol als solches gar nicht erst in das Stratum basale als der eigentlichen zellteilenden Schicht gelangt, sondern seine Wirkung vielmehr bereits in Höhe des Stratum spinosum

entfaltet. Auf diese Weise soll ein Pseudoepithel von toten Zellen gebildet werden, welches der Basalis als Information dient, den übersteigerten Zellteilungsrythmus aufzugeben und zu einer normalen Hautproliferation zurückzukehren.

Die zweite These lautet, daß unter therapieadäquaten Bedingungen an der Basalis Triacetyl-Dithranol in Dithranol umgewandelt wird und somit wiederum ein cytostatischer Effekt eintreten kann - vorausgesetzt die theoretischen Überlegungen zum Strukturwirkungsmechanismus des Dithranol sind richtig. Ist dies nicht der Fall, so müßten sich für Triacetyl-Dithranol andersartige Penetrationskinetiken experimentell ermitteln lassen als für Dithranol.

Dies setzt eine dritte These voraus, nämlich daß jede chemische Verbindung in der Haut eine ihr eigene Penetrationskinetik aufweist, selbst wenn stets die gleichen Applikationsbedingungen untersucht werden. Diese dritte These leitet sich aus einer ganzen Reihe von Erfahrungen und Untersuchungen zur Penetration von Medikamenten in die Haut ab (30; 45; 46) und soll hier anhand des 8-Methoxypsoralen als zusätzlichem Antipsoriatikum gesondert belegt werden.

Aus den o.a. Überlegungen ergab sich ein Arbeitsprogramm, in welchem die Penetrationskinetiken dreier Antipsoriatika in

verschiedenen Salbengrundlagen unter therapieadäquaten Bedingungen untersucht werden sollten. Zwei der zu untersuchenden Substanzen schienen aufgrund ihrer chemischen Struktur nah verwandt; eine dritte hingegen hob sich deutlich von ihnen ab. - Therapieadäquat bedeutete in diesem Zusammenhang, daß soweit als möglich Konzentrationen gewählt wurden, die sich in der praktischen Behandlung der Psoriasis als realisierbar, d.h. verträglich erwiesen haben. Weiterhin wurden nur Salbengrundlagen untersucht, die gemeinhin in der Therapie dieser Erkrankung angewandt werden. - Besonderer Wert wurde auf den Erhalt von absoluten Konzentrationsangaben gelegt; da derartige Angaben jedoch nur bei gleichzeitiger Erfassung des zeitlichen Ablaufs sinnvoll sind, wurden die Untersuchungen in fünf Zeitintervalle aufgegliedert. - Die Tatsache, daß dieses Arbeitsprogramm im Rahmen der ärztlichen Tätigkeit auf der Station einer Hautklinik abgewickelt werden konnte, brachte den Vorteil mit sich, in-vivo-Untersuchungen durchzuführen. Da bei einer derart grundlegenden Fragestellung jedoch zunächst einmal Basisergebnisse ermittelt werden müssen, wurde darauf verzichtet, mit psoriatischer Haut zu arbeiten; stattdessen wurde ganz bewußt klinisch gesunde Haut untersucht.

Die praktische Durchführung sah vor, daß drei radiomarkierte Substanzen in vier verschiedene Salbengrundlagen eingearbeitet und mit fünf verschiedenen Applikationszeiten auf gesunde Hautareale (unter Beachtung aller notwendiger Vorsichtsmaßnahmen) aufgetragen wurden. Anläßlich eines, durch

therapeutische Maßnahmen motivierten, Operationstermines wurden die entsprechenden Hautareale mitexcidiert und horizontal aufgeschnitten. Die jeweiligen Hautschnitte wurden radiometrisch untersucht, sodaß sich aus der Vielzahl der resultierenden Daten Penetrationskinetiken ergaben, welche im Hinblick auf die drei obengenannten Thesen erörtert wurden.

## Material und Methodik

### A. Markierung der Substanzen

Die Markierung der Substanzen Dithranol, Triacetyl-Dithranol und 8-Methoxypsoralen erfolgte mit Tritium seitens der Fa. Radio Chemicals, Amersham/England. Mittels Radio-Dünnschicht-Chromatographie wurden in unserer Hautklinik die markierten Stoffe anschließend auf ihre Reinheit untersucht und schließlich mit Benzol verdünnt. Von dieser Lösung wurde mit einer Mikropipette (Marke Eppendorf) ein Volumen auf einen Glasobjektträger gegeben, welches bei

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Dithranol           | 12 $\mu$ Ci |
| Triacetyl-Dithranol | 21 $\mu$ Ci |
| 8-Methoxypsoralen   | 18 $\mu$ Ci |

entsprach. Nach dem Verdunsten der Lösungsflüssigkeit wurden dem Rückstand jeweils ca. 100 mg der nachstehend genannten Salbengrundlagen hinzugefügt.

### B. Salbengrundlagen

Bei den Salbengrundlagen kamen in Anlehnung an SARKANY (28) folgende Stoffklassen des Deutschen Arzneibuches (DAB 7) (2) zur Anwendung :

1. ein fettartiges Kohlenwasserstoffgemisch

(weißes Vaseline) -

Zusammensetzung : Gemisch gereinigter, gebleichter,  
gesättigter Kohlenwasserstoffe;

2. eine W/O-Emulsion (wasserhaltige Wollwachsalkohol-  
salbe) -

Zusammensetzung : Wollwachsalkoholsalbe 1 Teil

Wasser 1 Teil

(Wollwachsalkoholsalbe enthält ihrerseits :

Wollwachsalkohole 6,0 Teile

Cetylstearylalkohol 0,5 Teile

Weißes Vaseline 93,5 Teile);

3. eine O/W-Emulsion (wasserhaltige hydrophile Salbe) -

Zusammensetzung : Hydrophile Salbe 30 Teile

Wasser 70 Teile

(Hydrophile Salbe setzt sich wie folgt zusammen :

Emulgierender Cetyl-

stearylalkohol 30 Teile

Dickflüssiges Paraffin 35 Teile

Weißes Vaseline 35 Teile);

4. ein Polyäthylenglykolgemisch (Polyäthylenglykolsalbe) -

Zusammensetzung : Polyäthylenglykol 300 1 Teil

Polyäthylenglykol 1500 1 Teil.

In diese Salbengrundlagen, deren Herstellung in der Kranken-  
hausapotheke des Rudolf-Virchow-Krankenhauses nach den

Vorschriften des DAB 7 erfolgte, wurde 0,1 % unmarkiertes Dithranol und Triacetyl-Dithranol eingearbeitet. Salbengrundlage und radiomarkierte Substanz wurden hernach mit einem Metallspatel gründlich miteinander vermischt. Im Falle des 8-Methoxypsoralens wurde wegen der geringen spezifischen Aktivität die markierte Substanz in 1 %-iger Konzentration direkt in die Grundlagen eingearbeitet. Das Gemisch wurde auf einen Glasspatel überführt und die Menge mittels einer analytischen Waage (Modell Sartorius) bestimmt.

#### C. Patientenkollektiv und Auftragen der Salbe

Das Patientenkollektiv bestand fast ausschließlich aus Frauen (57 Frauen/3 Männer) oberhalb des 40. Lebensjahres. Die Untersuchungen erfolgten bei 43 Patienten im Rahmen der plastischen Deckung von Unterschenkelgeschwüren; bei den restlichen Patienten war ein operativer Eingriff zur Entfernung eines Tumors notwendig geworden. - Auf ein  $28 \text{ cm}^2 \varnothing$  großes Hautareal (bei Patienten mit Ulcera crurum ausschließlich Streckseite des Oberschenkels) wurde das o.a. Salbengemisch ca. 50 sec lang eingerieben. Die so behandelte Körperfläche wurde mit einem Drahtkäfig abgedeckt; Okklusiveffekte und direkte Lichteinwirkung wurden insofern bewußt vermieden, als über dem Drahtkäfig nur locker auf dem Körper aufsitzende Wäsche (Rock, Nachthemd, etc.) getragen werden durfte. Die Einwirkzeiten der aufgetragenen Salben betrugen 10, 30, 100, 300 und 1000 min. - Die tatsächlich auf die Haut aufgetragene

Menge des Salbengemisches wurde durch erneute Wägung des nunmehr leeren Glasspatels ermittelt.

#### D. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Am Ende der jeweiligen Einwirkzeit wurden die auf der Haut verbliebenen Salbenrückstände abgewischt. Dies geschah mit Watte, die mit einer Aceton/Alkohol-Lösung getränkt war. Von dem gesäuberten Hautareal wurde nun die Hornschicht mittels 8 x 3 cm großer Tesafilmstreifen abgehoben (23; 24), wobei zur Entfernung der Hornschicht ca. 15 + 5 Tesafilmstreifen benötigt wurden. Jeder Tesafilmstreifen wurde gesondert in einem Behälter aufbewahrt. Aus dem von der Hornschicht befreiten Bezirk wurde ein ca. 1,5 x 1 cm großes Hautstück excidiert, welches in Aluminiumfolie verpackt und bis zu seiner weiteren Aufarbeitung bei einer Temperatur von  $-35^{\circ}\text{C}$  gelagert wurde. - Bei Langzeitversuchen (Penetrationszeit 1000 min) wurde - beginnend nach Salbenauftragung - 56 Std lang Urin in 4-stündlichem Abstand gesammelt.

#### E. Aufarbeitung des Materials

##### 1. Salbenrückstand :

Dem in der Watte befindlichen Salbenrückstand wurden 100 ml Toluol zugesetzt und das Ganze ca. 10 min

kräftig durchgeschüttelt. Anschließend wurde 1 ml abpipettiert und mit 15 ml Scintillationsflüssigkeit versetzt. Die Aktivität dieser Proben wurde im Liquid-Scintillations-Analyser (LS 150/Fa. Beckmann, nachfolgend kurz LSA genannt) im Doppelansatz gemessen.

(Zusammensetzung der Scintillationsflüssigkeit :

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Butyl-PBD                 | 0,8       |
| Biosolv (Beckman) BBS - 3 | 5,0       |
| Toluol p.a.               | ad 100,0) |

## 2. Hornschicht :

Jeder einzelne Tesafilmabriss wurde ebenfalls mit 15 ml des o.a. Cocktails versetzt. Da sich die Klebeschicht des Tesafilmes in der Scintillationsflüssigkeit löst, konnte die Aktivität des anhaftenden Hornschichtanteiles im LSA ebenfalls direkt gemessen werden.

## 3. Haut :

Aus dem aufgetauten Hautexcisat wurde ein 6 mm Ø großes Stück ausgestanzt und am Gefriermikrotom horizontal aufgeschnitten. Dabei hatten die ersten 16 Schnitte eine Dicke von  $10 \mu$ ; die weiteren  $25 \pm 10$  Schnitte wurden  $40 \mu$  dick geschnitten. Grob vereinfacht werden im folgenden die ersten 16 Schnitte als "Epidermis" bezeichnet; das restliche Gewebe mit einer Schnittdicke von  $40 \mu$  stellt das "Corium"

dar. Dieses Vorgehen war zuvor durch eine Serie von histologischen Schnitten überprüft worden. Sämtliche Hautschnitte wurden einzeln in Zählfläschchen überführt. Anschließend wurde das Gewebestück mit 0,3 ml NaOH 0,5 % benetzt und 6 Std lang bei 70°C hydrolisiert. Dieser Vorgang führte zur völligen Zerstörung der festen Gewebebestandteile, sodaß nunmehr, nach Hinzufügen von 15 ml angesäuerter Scintillationsflüssigkeit, die Radioaktivität im LSA gemessen werden konnte.

(Zusammensetzung der Scintillationsflüssigkeit :

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Butyl-PBD                 | 0,8       |
| Biosolv (Beckman) BBS - 3 | 6,0       |
| Essigsäure 5 %            | 1,2       |
| H <sub>2</sub> O          | 0,8       |
| Toluol p.a.               | ad 100,0) |

#### 4. Urin :

Von sämtlichen Urinportionen (4-stündiger Sammelurin am Tage, 8-stündige Portionen nachts) wurden die Volumina bestimmt und je 2 ml in ein Zählfläschchen abpipettiert. Nach Zugabe von 15 ml Scintillationsflüssigkeit erfolgte wiederum Messung im LSA, aus Kontrollgründen auch hier im Doppelansatz. Die erhaltenen Meßwerte wurden auf die zuvor bestimmten Volumina der Einzelportionen umgerechnet.

(Zusammensetzung der Scintillationsflüssigkeit :

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Butyl-PBD                 | 0,8       |
| Biosolv (Beckman) BBS - 3 | 20,0      |
| Toluol p.a.               | ad 100,0) |

## F. Erstellung der Meßdaten und Rechenoperationen

Die Aktivität der einzelnen Proben wurde im Beckman LS 150 gemessen. Die Datenausgabe erfolgte über eine Teletype-Schreibmaschine, der ein Lochstreifenstanzer und -leser angeschlossen sind. Die Ergebnisse der Aktivitätsmessungen wurden in CPM (counts per minute) ausgedrückt. Da die einzelnen Substanzen unterschiedliche chemische Struktur und verschiedene molare Radioaktivität aufweisen, wurden über ein vorgegebenes Rechenprogramm mittels Kleincomputer (Diehl algotronic und Diehl dilector) die auf Lochstreifen erfaßten CPM in  $\text{DPM}/\text{cm}^2$  (displacements per minute/ $\text{cm}^2$ ) umgerechnet. Die jeweilige Gesamtsumme an  $\text{DPM}/\text{cm}^2$  für Hornschicht, Epidermis und Corium wurde anschließend in "Absolutzahlen" wiedergegeben, d.h. in die nachstehend aufgeführten Größen umgerechnet:

1. Prozent - bezogen auf die applizierte Menge.

Formel :

$$\% = \frac{\text{DPM}/\text{cm}^2 \text{ der jeweiligen Hautschicht} \cdot \text{Gesamtfläche in cm}^2 \cdot 100}{\text{insgesamt aufgetragene DPM}}$$

(Bei der Ermittlung der insgesamt aufgetragenen DPM ist zu berücksichtigen, daß  $1 \mu\text{Ci} = 2,23 \cdot 10^6 \text{ DPM}$  entspricht.)

2. Mikrogramm pro  $\text{cm}^2$  der darunterliegenden Hautschicht.

Formel :

$$\mu\text{g}/\text{cm}^2 = \frac{\text{DPM}/\text{cm}^2 \text{ der jeweiligen Hautschicht} \cdot \text{Gesamtmenge des aufgetragenen Wirkstoffs in } \mu\text{g}}{\text{insgesamt aufgetragene DPM}}$$

3. Mikrogramm pro ml Gewebevolumen.

Formel :

$$\mu\text{g}/\text{ml} = \frac{\text{DPM}/\text{cm}^2 \text{ der jeweiligen Hautschicht} \cdot \text{Gesamtmenge des aufgetragenen Wirkstoffs in } \mu\text{g} \cdot \frac{10.000}{\text{Dicke der Hautschicht}}}{\text{insgesamt aufgetragene DPM}}$$

(Bei der Ermittlung der Dicke der Hautschicht wurde von histologischen Erfahrungswerten ausgegangen und die einzelnen Schichten wie folgt festgelegt :

Hornschicht : 20  $\mu$

Epidermis : 160  $\mu$

Corium : 1050  $\mu$ )

4.  $\mu$ molare Konzentration im Gewebe.

Formel :

$$\mu\text{mol. Konz.} = \frac{\text{DPM}/\text{cm}^2 \text{ d. jeweil. Hautschicht} \cdot \text{Gesamtmenge d. aufgetr. Wirkst. in } \mu\text{g} \cdot \frac{10.000}{\text{Dicke d. Hautsch.}} \cdot 1000}{\text{insgesamt aufgetragene DPM} \cdot \text{mg}}$$

(Bei der Berechnung der  $\mu$ molaren Konzentration wurde als Molekulargewicht zugrundegelegt :

|                     |          |
|---------------------|----------|
| Dithranol           | 226,23   |
| Triacetyl-Dithranol | 346,30   |
| 8-Methoxypsoralen   | 216,20 ) |

##### 5. Mikrogramm pro vierstündige Urinportion.

Formel :

$$\frac{\mu\text{g}/4\text{-h}}{\text{Port.}} = \frac{\frac{\text{DPM}/2 \text{ ml Urin} \cdot \text{Volumen der Urinportion}}{2} \cdot \text{Gesamtmenge des aufgetragenen Wirkstoffs in } \mu\text{g}}{\text{insgesamt aufgetragene DPM}}$$

Die auf diese Weise ermittelten Daten wurden in Tabellen zusammengestellt und befinden sich vollständig im Anhang dieser Arbeit.

Zur Interpretation des Zahlenmaterials sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die ermittelten Werte verständlicherweise stets von einem anderen Patienten stammen. Da die individuellen Eigenschaften der menschlichen Haut stark variieren, müssen auch die Penetrationsergebnisse von Patient zu Patient entsprechenden Schwankungen unterliegen. Eine Ausweitung der Versuchsanordnung mit nachfolgender statistischer Auswertung war jedoch im Hinblick auf die Aufwendigkeit des gesamten Programmes (und nicht zuletzt schon wegen der Kosten für radiomarkierte Substanzen) schlechterdings unmöglich. Eine zwingende Notwendigkeit ist für ein derartiges Vorgehen jedoch auch nicht gegeben, da für biologische bzw. pharmakologische Rezeptoren die Größenordnung der Konzentrationen lediglich

in logarithmischen Abstufungen interessiert, d.h. mit der gleichen Streubreite variiert wie die Penetrationsdaten selbst.

Die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Aktivitätsverteilung der jeweiligen Substanz erfolgte anhand graphischer Darstellungen. Diese können in der vorliegenden Arbeit nur auszugsweise wiedergegeben werden und befinden sich ebenfalls im Anhang.

## Ergebnisse (Vorveröffentlichungen 13; 14; 15.)

### A. Dithranol

#### 1. Vaselin

Eine gleichmäßige Verteilung der markierten Substanz ist innerhalb der Hornschicht nach 10 und 30 min Einwirkzeit noch nicht erreicht. Nach 100 min kommt es jedoch zwischen dem 5. und 7. Tesafilmabriß zu annähernd gleichbleibenden Konzentrationen, d.h. die gemessene Aktivität sinkt nun nicht mehr kontinuierlich mit jedem Tesafilmabriß. Zwischen 100 und 1000 min verändert sich das graphische Bild der Substanzverteilung innerhalb der Hornschicht nicht mehr (Abb. 1 a). Es läßt sich hieraus folgern, daß nach 100 min in der gesamten Hornschicht eine optimale Substanzverteilung eingetreten ist, die durch längere Einwirkzeiten nicht mehr beeinträchtigt werden kann.

Innerhalb der Epidermis kommt es gleichfalls nach 100 min zu einer beachtlichen Anreicherung an radiomarkierter Substanz. Ein absolutes Maximum ist nach 300 min Einwirkzeit erreicht. Diese Werte können wiederum durch längere Einwirkzeiten nicht übertroffen werden; vielmehr liegen

die bei 1000 min gemessenen Konzentrationen noch unterhalb des 100 min-Wertes. Insgesamt liegen die in der Epidermis gemessenen Konzentrationen etwa ein bis zwei Zehnerpotenzen über denen der Hornschicht. Während nach 300 min fast 12 % der aufgetragenen Menge an markierter Substanz in die Epidermis penetriert sind, finden sich nur 0,5 % in der Hornschicht wieder (Abb. 1 b).

Im Corium werden die höchsten Konzentrationen nach 100 min gemessen; danach scheint sich ein steady state einzupendeln; denn nach 300 min und 1000 min finden sich annähernd gleiche Mengen wieder, die ca. 1 % der aufgetragenen Menge entsprechen.

## 2. Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe

Im Vergleich zu Vaseline findet sich bei Verwendung dieses Vehikels innerhalb der Hornschicht eine gleichmäßig abfallende Verteilung der Substanz. Zu keiner Zeit - auch nicht in den Langzeitversuchen - kommt es zu einer meßbaren Anreicherung bzw. Gleichverteilung in irgendeiner Hornschichtlage; die Substanz "rauscht" förmlich durch die Hornschicht in die Epidermis durch.

In der Epidermis selbst finden sich stetig ansteigende Konzentrationen bis zu einer Einwirkzeit von 300 min. Es zeigt sich ein analoges Verteilungsmuster zum Vehikel Vaseline, nur daß die dort gemessenen Konzentrationen weitaus höher liegen. Letztere betragen bei wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe nur noch ein Drittel der Mengen, die bei Vaseline gefunden wurden (Abb. 1 c). Die im Corium wiedergefundenen Mengen liegen deutlich unter denen in der Epidermis und entsprechen größenordnungsmäßig den bei Vaseline gefundenen.

### 3. Wasserhaltige hydrophile Salbe

Die Substanzverteilung innerhalb der Hornschicht zeigt sowohl in Kurz- als auch Langzeituntersuchungen einen stetig gleichbleibenden Abfall, d.h. in keiner Lage dieser Hautschicht kommt es zu einer Konzentrationsanreicherung. Im Gegensatz zu den beiden zuvor betrachteten lipophilen Trägersubstanzen finden sich in der Epidermis beachtlich niedrigere Konzentrationen; im Corium lassen sich nur noch Spuren von Aktivität nachweisen. Eine zeitliche Abhängigkeit hinsichtlich Verweildauer in bestimmten Hautschichten läßt sich nicht beobachten.

#### 4. Polyaethylenglykosalbe

Die radiomarkierte Substanz ist in der Hornschicht kontinuierlich abfallend verteilt, d.h. auch hier kommt es zu keiner Zeit zu einer Anreicherung mit Dithranol. Im Hinblick auf Penetration in die Epidermis scheint Polyaethylenglykosalbe wenig geeignet zu sein. Nennenswerte Mengen innerhalb der Epidermis finden sich erst nach einer Einwirkzeit zwischen 300 min und 1000 min. Eine Aussage über Penetration in das Corium kann nicht getroffen werden; die Befunde widersprechen sich.

#### 5. Urinausscheidung (Abb. 1 d)

56 h nach Auftragen der Salbe betragen die im Urin gemessenen Mengen an ausgeschiedener radioaktiver Substanz durchschnittlich 3 % der ursprünglich aufgetragenen Menge (Ausnahme : Polyaethylenglykosalbe 0,25 %). Weiterhin fällt auf, daß die Ausscheidung nach 56 h keineswegs abgeschlossen ist, sondern vielmehr unverändert anhält. Diese Tatsache ist weitgehend unabhängig vom Transportvehikel. Bemerkenswert ist schließlich ein Tag/Nacht-Rhythmus in der Ausscheidung von Dithranol bzw. dessen Metaboliten; während nachts die Ausscheidungsraten merklich erniedrigt sind, finden sich zur Tageszeit ausgesprochene Maxima.

## B. Triacetyl-Dithranol

### 1. Vaseline

Innerhalb der Hornschicht stellt sich zwischen 30 min und 100 min etwa nach dem 5. bis 10. Tesafilmabriß ein konstantes Aktivitätsniveau ein, wobei die gemessenen Konzentrationen ca. eine Zehnerpotenz höher liegen als bei Dithranol. Die Epidermis hingegen weist wesentlich schwächere Konzentrationen an markierter Substanz im Vergleich zu Dithranol auf. Innerhalb dieser Schicht kommt es zu einem allmählichen Ansteigen der pro Zeiteinheit penetrierten Mengen; bei 300 min Einwirkzeit ist ein steady state erreicht, der bis 1000 min anzuhalten scheint. - Ab 300 min finden sich im Corium Aktivitätsmengen, die deutlich über den in der Epidermis gemessenen Werten liegen.

### 2. Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe

In der Hornschicht ist ein Sättigungsmaximum nach 100 min erreicht; im übrigen unterscheiden sich die Aktivitätsverteilungskurven nicht von denen bei Vaseline. Weiterhin sieht man einen steilen Anstieg der in die Epidermis und z.T. auch in das Corium penetrierten Substanzkonzentrationen bis 100 min. Danach setzt ein Rückgang der

gemessenen Aktivitäten ein, und es läßt sich vereinfacht sagen, daß unter Verwendung des Vehikels wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe frühzeitiger höhere Konzentrationen in der Epidermis zu finden sind als unter Verwendung von Vaseline. - Ebenfalls im Vergleich zu Vaseline ist auch die Konzentration im Corium höher als in der Epidermis, wenngleich dies bei dem zuvor betrachteten Vehikel augenscheinlicher ist.

### 3. Wasserhaltige hydrophile Salbe

Bei analogem Verteilungsmuster innerhalb der Hornschicht finden sich in der Epidermis nur vergleichsweise geringe Mengen radiomarkierter Substanz. Herausragend ist einzig der 300 min-Wert.

### 4. Polyaethylenglykosalbe

Dieses Vehikel ist als Trägersubstanz für Triacetyl-Dithranol absolut ungeeignet. In keiner der drei Schichten kommt es zu einer Aktivitätsanreicherung; sofern radiomarkierte Substanz überhaupt nachweisbar ist, imponiert eine diffuse Verteilung. Eine graphische Auswertung der ermittelten Befunde ist deshalb nicht möglich gewesen.

## 5. Urinausscheidung (Abb. 2 d)

Bereits 4 h nach Auftragen der Salbe läßt sich radiomarkierte Substanz in beachtlicher Menge im Urin nachweisen. Die gemessenen Werte halten sich dann 24 h lang auf einem gleichbleibenden Niveau, um schließlich kontinuierlich abzufallen. Bei Verwendung von Vaseline und wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe ist die Ausscheidung nach 56 h noch nicht (oder eben gerade) abgeschlossen; für wasserhaltige hydrophile Salbe muß sie als beendet angesehen werden, und zwar bereits nach etwa 40 h. - Analog zu den niedrigen Konzentrationen in Hornschicht, Epidermis und Corium finden sich unter Verwendung von Polyäthylenglykosalbe auch im Urin keine meßbaren Mengen radiomarkierten Triäcetyl-Dithranols.

## C. 8-Methoxypsoralen

### 1. Vaseline

Die Aktivität innerhalb der Hornschicht nimmt bei diesem Vehikel von den oberen Schichten nach unten hin gleichmäßig ab. In der Epidermis lassen sich nennenswerte Mengen erst nach langen Einwirkzeiten nachweisen.

## 2. Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe

Bei kurzen Einwirkzeiten, d.h. bis max. 100 min nach Auftragen der Salbe, findet sich in den unteren Hornschichtlagen Anreicherung der markierten Substanz. Danach zeigen die Penetrationskurven ein gleichbleibendes Konzentrationsgefälle; offensichtlich hat sich ein Fließgleichgewicht eingestellt. - Im Hinblick auf Penetration in die Epidermis muß wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe als optimales Vehikel für 8-Methoxypsoralen angesehen werden. Bereits nach 10 min finden sich bis zu ca.  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  innerhalb dieser Hautschicht, wobei das Maximum der in die Epidermis penetrierten Menge in dem Zeitraum zwischen 30 min und 300 min angenommen werden muß (Abb. 3 c), selbst wenn der 100 min-Wert aus dem Rahmen fällt. Auch im Corium finden sich bereits nach 10 min größere Mengen markierter Substanz wieder.

## 3. Wasserhaltige hydrophile Salbe

Dieses Vehikel bewirkt zwar rasches Eindringen der Substanz 8-Methoxypsoralen in die Hornschicht; jedoch kommt es zu keiner Zeit innerhalb einer bestimmten Hornschichtlage zu Substanzanreicherung, d.h. die Substanz wandert gleichmäßig in tiefere Hautschichten ab. Eine genaue Aussage läßt sich jedoch nicht machen, da die ermittelten Werte z.T. widersprüchlich sind.

#### 4. Polyaethylenglykol

Dieses Vehikel ist für 8-Methoxypsoralen - ähnlich wie für die beiden zuvor untersuchten Substanzen Dithranol und Triacetyl-Dithranol - als Trägersubstanz offensichtlich ungeeignet. In der Hornschicht lassen sich zwar Aktivitäten nachweisen, wie sie auch bei den beiden anderen Substanzen gefunden werden konnten; annähernd vergleichbare Ergebnisse liefert allenfalls der 100 min-Versuch.

#### 5. Urinausscheidung (Abb. 3 d)

Vier Stunden nach Auftragen der Salbe ist 8-Methoxypsoralen in erheblichen Mengen im Urin nachweisbar. Dabei werden - grob vereinfacht - während der ersten 16 h, d.h. solange die Salbe auf der Haut verbleibt, annähernd gleichbleibende Mengen ausgeschieden. Nach Abwischen des Salbenrückstandes sinkt die gemessene Aktivität im Urin merklich ab und ist ca. 40 h nach Aufbringen der Salbe auf die Haut im Harn nicht mehr nachweisbar. Dies gilt übrigens für alle vier Trägersubstanzen, also auch für Polyaethylenglykol. - 8-Methoxypsoralen verhält sich somit im Hinblick auf seine Ausscheidungsfähigkeit unterschiedlich zu Dithranol und Triacetyl-Dithranol insofern, als hier die resorbierte Substanz innerhalb kürzester Zeit vom Organismus wieder freigegeben wird.

#### D. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Die drei Substanzen Dithranol, Triacetyl-Dithranol und 8-Methoxypsoralen zeigen jeweils charakteristische und deutlich verschiedene Penetrationskinetiken, d.h. ihre unterschiedliche, chemische Konstitution wirkt sich eindeutig auf die Penetration aus.
  
2. Für die Substanzen Dithranol und Triacetyl-Dithranol stellt Vaseline ein ausgezeichnetes Penetrationsvehikel dar. Innerhalb der Hautschichten kommt es jedoch zu sehr unterschiedlichen Verteilungen. Es finden sich bei Dithranol extrem hohe Mengen in der Epidermis wieder. Im Gegensatz dazu ist eine höhere Aktivitätsanreicherung für Triacetyl-Dithranol eher im Corium zu verzeichnen. Die maximale, in die Epidermis eingedrungene Menge wurde für Dithranol bei Verwendung von Vaseline bei  $0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  und für Triacetyl-Dithranol (unter Verwendung des gleichen Vehikels) bei  $0,04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  Hautfläche gefunden. Hingegen waren die Konzentrationsmaxima im Corium umgekehrt:  $0,04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  für Dithranol und  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  für Triacetyl-Dithranol (Vehikel beide Male ebenfalls Vaseline).
  
3. Für 8-Methoxypsoralen ermöglicht wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe die höchste Penetrationsrate in die Epidermis. Bis auf wenige Ausnahmen (wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe in Kurzzeituntersuchungen, gelegentlich

auch Polyäthylenglykosalbe) bewirkt keines der vier Vehikel bei 8-Methoxypsoralen zu irgendeiner Zeit gleichbleibende Konzentrationen innerhalb der Hornschicht. Unter Berücksichtigung der in Epidermis und Corium sowie im Urin wiedergefundenen Werte spricht dieser Tatbestand für eine ausgesprochen schnelle Penetration der untersuchten Substanz.

4. Hervorzuheben ist weiterhin, daß bei 8-Methoxypsoralen 95 % - 98 % der aufgetragenen Menge gar nicht erst zur Penetration kommen - auch nicht in die Hornschicht - sondern abgewiesen werden. (Bei Dithranol und Triacetyl-Dithranol gelangen etwa 90% - 95% ebenfalls nicht zur Penetration.) Dennoch werden mit  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  von 8-Methoxypsoralen innerhalb der Epidermis noch biologisch relevante Mengen erreicht, wobei im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen allerdings berücksichtigt werden muß, daß 8-Methoxypsoralen in 1%iger Konzentration zur Anwendung kam.
5. Polyäthylenglykosalbe ist für die Substanzen Dithranol, Triacetyl-Dithranol und 8-Methoxypsoralen als Vehikel völlig ungeeignet. Dieses Verhalten konnte im Rahmen anderer Penetrationsuntersuchungen schon verschiedentlich festgestellt werden (7; 46), so daß sich die Frage aufdrängt, wann dieser Trägersubstanz überhaupt eine Funktion im Hinblick auf Penetration in die Haut zukommt.

6. Das unterschiedliche Penetrationsverhalten der drei Substanzen spiegelt sich auch in der Urinausscheidung wider.

a) Dithranol

Bei einer Einwirkzeit von 1000 min ist die markierte Substanz noch 56 h nach Auftragen der Salbe im Urin nachweisbar, wobei die zu diesem Zeitpunkt gemessene Aktivität gleich hoch ist wie zu Beginn der Messungen. Die Ausscheidung erfolgt über den betrachteten Zeitraum hinaus kontinuierlich und ist mit Abschluß der Untersuchungen keinesfalls beendet.

b) Triacetyl-Dithranol

Ausscheidungsmaxima finden sich während der ersten 8 h nach Applikation der Salbe; für die nächsten 16 h bewegen sich die gemessenen Größen auf einem gleichbleibenden Level. Danach erfolgt kontinuierliche Aktivitätsabnahme, wobei auch hier die Ausscheidung 56 h nach Auftragen der Salbe noch nicht (oder eben gerade) beendet ist.

c) 8-Methoxypsoralen

Es werden - solange die Salbe auf die Haut einwirkt - hohe Aktivitätsspiegel im Harn gemessen. Mit dem Wegwischen des Salbenrückstandes nach 100 min setzt ein signifikanter Abfall der meßbaren

Aktivität ein; spätestens 44 h nach Beginn der Untersuchungen muß die Ausscheidung als beendet angesehen werden, da nennenswerte Aktivitäten nun nicht mehr nachweisbar sind.

7. Während bei Dithranol und Triacetyl-Dithranol zwischen verwendetem Vehikel einerseits und den in Haut und Urin ermittelten Größen andererseits deutliche Zusammenhänge sichtbar werden, trifft eine derartige Abhängigkeit für 8-Methoxypsoralen nur sehr bedingt zu.

## Diskussion

Im folgenden sollen die Substanzen Dithranol, Triacetyl-Dithranol und 8-Methoxypsoralen im Hinblick auf die eingangs aufgestellten Thesen und theoretischen Überlegungen diskutiert werden. Weiterhin soll erörtert werden, welche Schlußfolgerungen sich aus den vorliegenden Ergebnissen für die praktische Therapie der Psoriasis ableiten lassen.

Herausragendes Ergebnis der Untersuchungen sind die ungewöhnlich hohen Konzentrationen von Dithranol in der lebenden Epidermis nach therapiegerechter, lokaler Applikation. Diese Konzentrationen erreichen Größenordnungen, die in der Literatur nur für wenige Substanzen beschrieben wurden, wie z.B. Salicylsäure und Coffein (Übersicht bei G.STÜTTGEN, H.SCHAEFER - Funktionelle Dermatologie (32) ). Überraschend ist vor allen Dingen, daß diese Konzentrationen höher sind als es die Löslichkeit von Dithranol in wässrigen Lösungen eigentlich zulassen sollte. Erfahrungsgemäß sind erst  $10^{-7}$  molare Mengen von Dithranol in Wasser löslich; darüber liegende Konzentrationen führen zu Niederschlägen. Mit  $10^{-5}$  molaren Konzentrationen werden aber Mengen erreicht, die deutlich das Maß überschreiten, das für einen cytostatischen Wirkungsmechanismus als notwendig angesehen wird (1).

Hieraus kann gefolgert werden, daß Dithranol - selbst in gesunder Haut - viel eher cytotoxisch wirkt, indem irgendwo in der

Epidermis eine Zellschicht einfach abgetötet wird. Ein cyto-statischer Angriffspunkt innerhalb der Basalis - wie in These 1 formuliert - ist somit als Erklärung für die therapeutische Effektivität dieser Substanz nicht mehr zwingend notwendig. Vielmehr wird die o.a. Hypothese von IPPEN (12) unterstützt und ausgebaut, daß nämlich Dithranol auf weitgehend unspezifische Weise eine oder mehrere Zellagen im Stratum spinosum absterben und ein neues Epithel entstehen läßt. Unspezifisch muß dieser Wirkungsmechanismus deshalb genannt werden, weil  $10^{-5}$  molare Konzentrationen in vielfältiger Weise Enzyme und Stoffwechselwege blockieren, und damit nicht zuletzt die Lebensfähigkeit der Zellen entscheidend beeinträchtigen (27).

Im Vergleich zu anderen Substanzen muß die Barrierefunktion der Hornschicht gegenüber Dithranol nur relativ schwach ausgeprägt sein. Fast zu jedem Zeitpunkt der Untersuchungen finden sich in der Hornschicht niedrigere Konzentrationen von Dithranol - speziell, wenn es mit Vaseline appliziert wird - als innerhalb der Epidermis. Dies gilt sowohl bei der Berechnung der Konzentrationen in Mol (Molarität), d.h. bezogen auf 1 l Einheitsgewebe als auch bei der Ermittlung der absoluten Konzentrationen in der jeweiligen Schicht ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). Offenbar wird Dithranol vom Keratin der Hornschicht nur wenig gebunden, wohingegen es sich in der Epidermis durch Ablagerung ansammelt. - Während das Stratum corneum bei der gesunden Haut als Penetrationshemmnis vorhanden ist, muß diese Schicht beim Psoriatiker als nicht voll funktionstüchtig angesehen werden; mithin sind in den epidermalen Schichten psoriatisch

veränderter Haut nach Applikation von Dithranol eher noch höhere Konzentrationen zu erwarten als dies in den vorliegenden Ergebnissen bereits der Fall ist.

Daß gerade bei Transportmechanismen von Medikamenten in der Haut die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser beiden Hautschichten eine ganz entscheidende Rolle spielen (33; 47), läßt sich am Beispiel des Dithranols zeigen, wenn man die Penetrationsdaten aus anderen Grundlagen mit denen aus Vaseline vergleicht. Ausgesprochener Antagonist ist Polyäthylenglykol. Die Penetrationskinetik läßt allenfalls den Schluß zu, daß Dithranol von der Salbengrundlage selbst festgehalten wird, so daß bei weitem geringere Mengen zur Penetration in die Haut zur Verfügung stehen. Auch die übrigen Emulsionsgrundlagen lassen keine Penetrationsraten zu, wie sie bei Vaseline gemessen wurden. Eine Erklärung für dieses Verhalten ist in der chemischen Konstitution des Dithranols zu suchen.

Dithranol stellt in seiner überwiegenden Konformation ein Anthron dar, welches innere Wasserstoffbrücken bilden kann. Gleichzeitig ist es eine stark polare Substanz, d.h. innerhalb des Moleküls existiert eine elektropositive und eine elektronegative Seite. Aus einer Vielzahl von Erfahrungen läßt sich ableiten, daß derartige Substanzen besonders gut die Hornschichtbarriere der Haut zu überwinden vermögen (32). Beispiele wie Salicylsäure, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, aber auch Aceton und Wasser

selbst belegen dies. Diese Eigenschaft kommt im wasserfreien Medium, also z.B. in Paraffinen wie Vaseline, zum Tragen. Sobald jedoch Wasser hinzutritt, das ein eigenes Dipolmoment besitzt, hebt Wasser die Polarität des Dithranols zumindest partiell auf, indem z.B. die Wasserstoffbrückenbindungen jetzt zu den Wasserstoffmolekülen hergestellt werden, anstatt sich intramolekular auszubilden. Bei Polyäthylenglykol können derartige Bindungen sogar zum Trägerstoff ausgebildet werden, so daß das Dithranol besonders gut festgehalten wird. - Zusätzlich sei aber auch als praktische Erfahrung angeführt, daß sich Dithranol in Polyäthylenglykol besonders schnell verfärbt. Da bekanntermaßen die Dithranolverfärbung als Zeichen für die Selbstkondensation anzusehen ist, dürfte die Penetrationsbehinderung zum Teil auch auf diesen Umstand zurückzuführen sein (11; 44).

Die Ausscheidungsdaten von Dithranol im Urin belegen weiterhin, daß der Absorptionsvorgang in der Epidermis nicht quantitativ ist. Für Ausscheidungsuntersuchungen gilt selbstverständlich - wie für alle Untersuchungsverfahren, die Radioaktivität als Maß für die Quantität einer Substanz nehmen - daß das ausgeschiedene Produkt nicht mehr unbedingt Dithranol sein muß, sondern ein irgendwie geartetes Derivat darstellen kann. Gleichfalls müssen für die angeführten hohen Konzentrationen in der Epidermis ebenfalls Metabolisierungsprozesse unbedingt in Betracht gezogen werden, da innerhalb dieser Schicht eine Vielzahl biochemischer Vorgänge abläuft (8) und andererseits bekannt ist, daß Dithranol eine chemisch labile Substanz darstellt, die in Gegenwart von Sauerstoff bzw.

Wasser leicht oxydiert oder kondensiert werden kann. Die Qualität der resorbierten Substanz lag jedoch außerhalb der Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit und muß in späteren Untersuchungen kontrolliert werden.

Im Falle Dithranol zeigt die Ausscheidung also einen kontinuierlichen Verlauf und hält über erstaunlich lange Zeit konstant an. Anhand der Ausscheidungskinetik mit Polyäthylenglykol als Grundlage wird im übrigen noch einmal belegt, daß Dithranol vom Vehikel gar nicht erst freigegeben wird und folglich nur wenig Radioaktivität im Harn erscheint. - Insgesamt passen sich jedoch die Ausscheidungskinetiken im Zusammenhang mit den hohen Konzentrationen in der Epidermis recht gut der Betrachtungsweise an, die sich allgemein bei derartigen Untersuchungen ergeben hat: Ist eine Substanz erst einmal in die lebenden Schichten der Haut eingedrungen, so hat sie faktisch als resorbiert zu gelten (32). Ein Wandern zurück an die Hautoberfläche ist wegen des dort liegenden Substanzüberschusses bedeutungslos, d.h. die Substanz wird in den Gesamtorganismus übergehen und über die gleichen Mechanismen auch wieder ausgeschieden wie ein systemisch applizierter Körper. In diesem Sinne ist bereits die Epidermis als "inneres Organ" anzusehen.

Interessanterweise scheinen die Ausscheidungskurven für Dithranol einen Tag-/Nacht rhythmus anzudeuten, ohne daß diese Beobachtung vorerst interpretiert werden könnte; die tagsüber ausgeschiedenen Konzentrationsmengen lagen jeweils deutlich über denen der Nacht.

Völlig andere Aspekte ergeben sich, wenn die Penetrationskinetiken von Triacetyl-Dithranol betrachtet werden. Zwar finden sich auch für diese Substanz bei Vaseline die höchsten Penetrationsraten, was zu erwarten ist, da für Triacetyl-Dithranol hinsichtlich seiner Konformation die gleichen Argumente gelten wie für Dithranol. Auch Triacetyl-Dithranol ist eine stark polare Substanz, wenngleich die Polarität durch Verschuß der Hydroxylgruppen mit Essigsäure abgeschwächt ist. Alle anderen Kriterien weisen aber darauf hin, daß Triacetyl-Dithranol eine völlig eigenständige und von der Grundsubstanz Dithranol unabhängige, Penetrationskinetik besitzt.

So finden sich hier innerhalb der Epidermis keine Anreicherungen im Vergleich zur Hornschicht. Auch der zeitliche Verlauf der Penetration ist ein anderer: Aus wasserhaltiger Wollwachsalkohol-salbe läuft der Penetrationsmechanismus insgesamt schneller ab, erreicht aber nicht die Größenordnungen wie für Dithranol.

Würde nun Triacetyl-Dithranol in der Haut (wenn auch nur langsam) zu Dithranol gespalten, so müßten über einen längeren Zeitraum ähnliche Anreicherungen innerhalb der Epidermis auftreten wie sie beim Dithranol selbst zu beobachten sind. Dies gilt sogar dann, wenn in der Zeiteinheit nur 10 % des eindringenden Triacetyl-Dithranols verseift würden; spätestens nach 1000 min müßte die gleiche Konzentration an epidermisgebundener Radioaktivität zu finden sein wie nach 100 min bei Dithranol. Abb. 1 c und 2 c belegen, daß dies nicht der Fall ist.

Hieraus läßt sich folgern, daß die zweite These, nämlich daß Triacetyl-Dithranol lediglich als Derivat von Dithranol anzusehen ist, welches innerhalb der Epidermis umgewandelt und als Dithranol nun seine antipsoriatische Wirkung entfalten kann, nicht aufrecht zu erhalten ist. Dies stimmt wiederum mit den, in unserem Hause gemachten, therapeutischen Erfahrungen überein, daß Triacetyl-Dithranol - wenn überhaupt - so nur schwach ausgeprägte antipsoriatische Wirkung besitzt (vgl. hierzu auch HODGSON/HELL (9) ).

Auch in seinen Ausscheidungskinetiken gibt sich Triacetyl-Dithranol als eigenständige Substanz zu erkennen. Die Kinetiken verlaufen insgesamt erheblich steiler; bei Verwendung von Vaseline als Grundlage wird sogar mehr Triacetyl-Dithranol im Harn ausgeschieden als dies bei Dithranol der Fall ist.

Der wesentliche Unterschied zum Dithranol muß wohl darin zu sehen sein, daß Triacetyl-Dithranol eben nicht in der Haut gebunden bzw. abgelagert, sondern allenfalls aufgenommen und dann sehr schnell an das Gefäßsystem weitergegeben wird. Die Verweildauer in der Haut ist vermutlich so gering, daß die enzymatische Abspaltung der Acetylgruppen gar nicht erst in ausreichendem Maß erfolgen kann.

Gänzlich andere Verhältnisse finden sich nun beim 8-Methoxy-psoralen. Vaseline bewirkt im Vergleich zu den anderen Grundlagen

nicht mehr die höchsten Penetrationsraten; diese werden innerhalb der Epidermis unter Verwendung von wasserhaltiger Wollwachsalkoholsalbe erzielt. Die Hornschichtbarriere scheint gegenüber 8-Methoxy-psoralen auf den ersten Blick voll funktionsfähig, da relativ hohe Konzentrationen in der Hornschicht absolut niedrigen in der Epidermis gegenüberstehen. Werden jedoch die Ausscheidungsraten in die Betrachtung mit einbezogen, so ergibt sich ein völlig anderes Bild. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß 8-Methoxy-psoralen in zehnfach höherer Konzentration als die beiden zuvor betrachteten Substanzen auf die Haut aufgetragen wurden, so finden wir hier doch die höchsten Ausscheidungsraten überhaupt. Weiterhin wird 8-Methoxy-psoralen von den drei untersuchten Substanzen in der Zeit am schnellsten wieder ausgeschieden; spätestens 32 h nach Beendigung der Applikationszeit ist 8-Methoxy-psoralen im Urin nicht mehr nachweisbar. Offensichtlich hat 8-Methoxy-psoralen unter den hier gewählten Applikationsbedingungen eine so enorme Penetrationsgeschwindigkeit, daß die stationären Konzentrationen in der jeweiligen Hautschicht äußerst gering sind.

Damit wird die dritte der drei eingangs aufgestellten Thesen untermauert, daß nämlich jede extern applizierte Substanz gegenüber der Haut ein chemisches Individuum darstellt, dessen Penetrationskinetik sich durch wechselseitige Beeinflussung von Haut, Substanz und Grundlage neu einstellt; wird einer dieser Parameter geändert, ändert sich auch die Penetrationskinetik grundlegend (10; 30; 45).

Werden die bisherigen Ausführungen in ihrer Konsequenz für die praktische dermatologische Therapie betrachtet, so bestätigt sich zunächst eine lang genutzte Erfahrungstatsache, daß nämlich Vaseline in der Psoriasis-Therapie mit Dithranol das optimale Vehikel darstellt. Dies soll hier zunächst nur als Beleg gewertet werden, daß die vorgelegten Untersuchungen in sinnvoller Beziehung zu alten therapeutischen Praktiken stehen.

- Weiterhin muß jeder Versuch, eine Dithranol-Therapie mit Polyäthylenglykol als Salbengrundlage betreiben zu wollen, aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse als sinnlos angesehen werden. Die Emulsionsgrundlagen ermöglichen zwar relativ gleichmäßige Penetrationskinetiken, bieten jedoch gegenüber Vaseline keinen Vorteil sondern eher Nachteile.

Die klinisch beobachtete, weitgehende Wirkungslosigkeit von Triacetyl-Dithranol in der Psoriasis-Behandlung findet in den o.a. Ausführungen ebenfalls ihre mögliche Erklärung. Alles deutet darauf hin, daß Triacetyl-Dithranol kaum eigene antipsoriatische Wirkung entfalten kann und die Aufenthaltsdauer dieser Substanz in der Haut einfach zu gering ist, um nennenswerte Mengen in Dithranol umzuwandeln.

Von besonderem Interesse für die dermatologische Praxis sind die Penetrationsergebnisse von 8-Methoxypsoralen. Bis vor kurzem war der Mechanismus, über den die Furocumarine - und somit das ihnen verwandte 8-Methoxypsoralen - ihren photodynamischen Effekt ausüben, noch unbekannt. Im Gegensatz zu den

meisten anderen Photosensibilisatoren, deren Wirkung die Gegenwart von Sauerstoff voraussetzt, wird als molekularer Mechanismus - wie bereits eingangs erwähnt - eine Wechselwirkung mit der DNS vermutet. Entsprechend angelegte Versuche zeigten, daß unter Licht einer Wellenlänge von 365 nm die Psoralene sich mit der DNS in einer Photoreaktion zu einem stabilen Reaktionsprodukt verbinden. Innerhalb der einzelnen Nukleinsäuren lagert sich Psoralen bevorzugt an Uridin an und bildet mit diesem einen Cyclobutanring, welcher stabil ist und erst wieder nach Bestrahlung von Licht einer Wellenlänge von 315 nm gespalten werden kann (21; 22; 40).

Vorausgesetzt, daß in der lebenden Zelle unter Licht die gleiche Reaktion stattfindet, liegen die Konsequenzen für die praktische Therapie auf der Hand. Der in der DNS gespeicherte genetische Code wird an einigen Stellen nicht mehr ablesbar; damit werden für die Einzelzelle lebenswichtige Vorgänge, wie z.B. Synthese bestimmter Enzyme blockiert, was wiederum zwangsläufig in den allermeisten Fällen einen Stop der Zellteilung zur Folge haben dürfte. Gerade in diesem Verhalten des 8-Methoxypsoralen liegt seine große Chance als lokales Therapeutikum, da gemäß zuvor geschildertem Wirkungsmechanismus zeitlich wie räumlich begrenzte Effekte erreicht werden können.

Es sei an dieser Stelle wiederholt, daß die Penetrationsuntersuchungen mit 8-Methoxypsoralen absichtlich unter Lichtausschluß erfolgten, so daß ein Parameter für seinen therapeutischen Einsatz

als "Photosensibilisator" nicht gegeben war. Derartig weitergehende Untersuchungen müssen zunächst sicher erst in vitro durchgeführt werden. Auch dann dürften sich die Zusammenhänge vermutlich sehr viel komplizierter gestalten, als dies allein aus theoretischen Überlegungen heraus vorstellbar ist, zumal bei einem derartigen therapeutischen Vorgehen Konzentration einer Substanz, Vehikel, Wirkort und ein aufwendiger Bestrahlungsmodus eng aufeinander abgestimmt sein müssen.

Unabhängig von weiteren Untersuchungen zur Wirkungsweise der Furocumarine lassen die hier vorliegenden Ergebnisse über 8-Methoxypsoralen im Hinblick auf seinen Einsatz als lokales Antipsoriasismittel bereits Rückschlüsse zu. Als günstigste Applikationsform für die Haut müssen Emulsionssalben angesehen werden. Zum anderen ergeben sich - selbst bei Verwendung einer 1%igen Salbe - gegen eine einmalige, lokale Applikation pro die aufgrund der starken Nierengängigkeit keinerlei Bedenken, wobei diese Aussage jedoch nur für die nicht-UV-bestrahlte Haut gelten kann. - Im Falle einer nachfolgenden Bestrahlung sollte einige Zeit (10 bis 100 min) zugewartet werden, um die Penetration ins Gleichgewicht kommen zu lassen. Daneben dürfte der hohe Anteil des 8-Methoxypsoralen innerhalb der Hornschicht bei einer Bestrahlung einen erheblichen Teil des Lichtes von 365 nm absorbieren und somit die Bestrahlungsintensität in der Epidermis stark herabsetzen. Es würde sich daher empfehlen, die entsprechenden Areale vor der Bestrahlung mit einem Lösungsmittel abzureiben, bzw. den Hornschichtanteil auf irgendeine Weise (eventuell stripping) zu entfernen.

### Literaturverzeichnis

1. BERGER, H. und R. BICKHARDT, W. BORN, M. HUNDEIKER  
Psoriasis - Internationale Klausurtagung in Titisee am 24. und  
25. Oktober 1969.  
Med.Welt 21 (N.F.), 451 - 466 (1970)
2. Deutsches Arzneibuch (DAB 7) 7. Ausgabe  
Govi-Verlag GmbH - Frankfurt, 1243 ff; 1331 ff; 1484 ff;  
1566 ff (1968)
3. EL-MOFTY, A.M.  
Observations on the Use of Ammi majus Linn in Vitiligo.  
Brit.J.Derm. 64, 431 - 441 (1952)
4. EL-MOFTY, A.M.  
Vitiligo and Psoralens.  
Pergamon Press Ltd. - Oxford (1968)
5. EL-MOFTY, A.M. und M.M. NADA  
On the Treatment of Vitiligo.  
Castellania 2, 65 - 69 (1974)
6. FLAXMAN, B.A. und D.P. CHOPRA  
Cell Cycle of Normal and Psoriatic Epidermis in Vitro.  
J.invest.Derm. 59, 102 - 105 (1972)
7. HAGERMANN, G.  
Über dermatologische Externa, insbesondere deren "Abgabefähig-  
keit" (releasing capacity).  
Z.Haut-Geschl.Kr. 48, 97 - 105 (1973)
8. HERMANN, F. und H. IPPEN, H. SCHAEFER, G. STÜTTGEN  
Biochemie der Haut.  
G.Thieme Verlag - Stuttgart (1973)
9. HODGSON, C. und E. HELL  
A Clinical Comparison between Triacetoxanthracene and  
Dithranol Pastes in the Treatment of Chronic Psoriasis  
Brit.J.Derm. 83, 397 - 401 (1970)

10. HOFFMANN, W.D. und A. ZESCH, H. SCHAEFER  
Vehikelabhängige Penetration zweier Steroide bei gleich-  
zeitiger Applikation auf die menschliche Haut.  
Arch.Derm.Forsch. 250, 295 - 308 (1974)
11. HULSEBOSCH, H.J. und M. PONEC-WAELSCH  
The Interaction of Anthralin, Salicylic Acid and Zinc Oxide  
in Pastes.  
Dermatologica (Basel) 144, 287 - 293 (1972)
12. IPPEN, H.  
Grundfragen der externen Psoriasis-Therapie.  
Arch.klin.exp.Derm. 227, 202 - 216 (1966)
13. KAMMERAU, B. und A. ZESCH, H. SCHAEFER  
Penetrationskinetiken dreier in der Psoriasis-Therapie ange-  
wandter Substanzen - Untersuchungen mit radiomarkierten  
8-Methoxypsoralen, Cignolin und Acetylcignolin.  
Castellania 2, Heft 9, 213 (1974)
14. KAMMERAU, B. und A. ZESCH, H. SCHAEFER  
Absolute Concentrations of Dithranol and Triacetyl-Dithranol  
in the Skin Layers after Local Treatment: In Vivo Investigations  
with four different Types of Pharmaceutical Vehicles.  
J.invest.Derm. 64, 145 - 149 (1975)
15. KAMMERAU, B. und A. ZESCH, H. SCHAEFER  
Absolute Concentrations in Human Skin of 8-Methoxypsoralen  
after local Application in Vivo.  
Vortrag anl. der Tagung der Society for Investigative Dermatology,  
inc. and the European Society for Dermatological Research am  
9.6.1975 in Amsterdam
16. KREBS, A. und H. SCHALTEGGER  
Untersuchungen zur Strukturspezifität der Psoriasisheilmittel  
Chrysarobin und Dithranol.  
Hautarzt 20, 204 - 209 (1969)
17. MARSICO, A.R. und W.H. EAGLSTEIN  
Role of Long-Wave Ultraviolet Light in Goeckerman Treatment.  
Arch.Derm. 108, 48 - 49 (1973)

18. MEFFERT, H. und P. REICH  
Lipoperoxide und Dithranol-(Cignolin-) Effekt bei Psoriasis vulgaris.  
Derm.Mschr. 155, 157 - 161 (1969)
19. MORTAZAWI, S.M.A.  
Melanin und UVA bei Vitiligo, Psoriasis, Parapsoriasis und Akne vulgaris.  
Derm.Mschr. 158, 908 - 909 (1972)
20. MORTAZAWI, S.A.M. und H. OBERSTE-LEHN  
Lichtsensibilisatoren und ihre therapeutische Fähigkeiten.  
Erste vorläufige Mitteilung.  
Z.Haut-Geschl.Kr. 48, 1 - 9 (1973)
21. PATHAK, M.A. und B. ALLEN, D.J.E. INGRAM, J.H. FELLMAN  
Photosensitization and the Effect of Ultraviolet Radiation on the Production of Unpaired Electrons in the Presence of Furocoumarins (Psoralens).  
Biochim.Biophys.Acta 54, 506 - 515 (1961)
22. PATHAK, M.A.  
Mechanism of Psoralen Photosensitization and in Vivo Biological Action Spectrum of 8-Methoxypsoralen.  
J.invest.Derm. 37, 397 - 407 (1962)
23. PINKUS, H.  
Examinations of the Epidermis by the strip Method of removing Horny Layers. I. Observations on Thickness of the Horny Layer, and on Mitotic Activity after Stripping.  
J.invest.Derm. 16, 383 - 386 (1951)
24. PINKUS, H.  
Examination of the Epidermis by the Strip Method. II. Biometric Data of Regeneration of the Human Epidermis.  
J.invest.Derm. 19, 431 - 447 (1952)
25. POLGAR, P.  
Treatment of Psoriasis with Psoriasin Ointment.  
Vestn.Derm.Vener. 44, Nr. 7, 77 - 78 (1970)

26. RAAB, W. und F. PATERMANN  
Die Wirkung externer Antipsoriatica auf die Zellatmung.  
Arch.klin.exp.Derm. 226, 144 - 152 (1966)
27. RASSNER, G.  
Enzymaktivitätshemmung in vitro durch Dithranol (Cignolin<sup>R</sup>).  
Arch.Derm.Forsch. 243, 47 - 51 (1972)
28. SARKANY, I. und I.W. HADGRAFT, C.A. CARON, C.W. BARRETT  
The role of vehicles in the percutaneous absorption of cortico-  
steroids.  
Brit.J.Derm. 77, 569 - 575 (1965)
29. SCHAEFER, H.  
Biochemische Untersuchungen zur Chemotherapie der Psoriasis.  
Arch.klin.exp.Derm. 237, 240 - 245 (1970)
30. SCHAEFER, H.  
Wechselbeziehungen zwischen Haut, Vehikel und Arzneimittel  
bei der Penetration in die menschliche Haut I: Mechanismus  
der Penetration.  
Fette . Seifen . Anstrichmittel 76, 220 - 222 (1974)
31. SÖNNICHSEN, N. und U.-F. HAUSTEIN, K. KLUGE,  
H. MEFFERT  
Gegenwärtige Kenntnisse der Pathogenese der Psoriasis vulgaris  
als Grundlage einer wissenschaftlich begründeten Therapie.  
II. Therapeutische Möglichkeiten und pathogenetische Grund-  
lagen der Antipsoriatika.  
Dtsch.Gesundh.-Wes. 25, 1293 - 1300 (1970)
32. STÜTTGEN, G. und H. SCHAEFER  
Funktionelle Dermatologie.  
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York (1974)
33. STÜTTGEN, G.  
Die Haut als Resorptionsorgan in pharmakokinetischer Sicht.  
Arzneimittel-Forsch. 21, 324 - 329 (1972)
34. SWANBECK, G. und P.G. LUNDQUIST  
Ultrastructural Changes of Mitochondria in Dithranol-Treated  
Psoriatic Epidermis.  
Acta dem-venere. 52, 94 - 98 (1972)

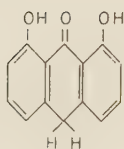
35. SWANBECK, G. und S. LIDEN  
The inhibitory Effect of Dithranol (Anthralin) on DNA Synthesis.  
Acta derm.-vener. 46, 228 - 230 (1966)
36. TRONNIER, H. und D. SCHÜLE  
Zur dermatologischen Therapie von Dermatosen mit langwelligem  
UV nach Photosensibilisierung der mit Methoxsalen -  
Erste Ergebnisse bei der Psoriasis vulgaris.  
Z.Haut-Geschl.Kr. 48, 385 - 393 (1973)
37. TRONNIER, H. und R. LOEHNING  
About the current Status of the Methoxsalen-UV-A-Therapie  
in Dermatology.  
Castellania 2, Heft 12, 267 - 271 (1974)
38. TSUJI, T. und T. SUGAI  
Topically administered Fluorouracil in Psoriasis.  
Arch.Derm. 105, 208 - 212 (1972)
39. URBACH, F.  
Modification of Ultraviolet Carcinogenesis by Photoactive  
Agents. Preliminary Report.  
J.invest.Derm. (aus Supplement zu Ausgabe 2/1959 mit den  
Seiten 129 - 391) 32, 373 - 378 (1959)
40. WACKER, A.  
Chapter 7 - Molecular Mechanisms of Photodynamic Compounds.  
Erschienen in:  
Ulisse Gallo and Leonida Santamaria:  
Research Progress in Organic, Biological and Medicinal Chemistry -  
vol. 3, part I, 107 - 123 -  
North-Holland Publishing Company - Amsterdam - London  
American Elsevier Publishing Company Inc., New York  
(1972)
41. WEBER, G.  
Combined 8-methoxypsoralen and black light therapy of psoriasis.  
Technique and results.  
Brit.J.Derm. 90, 317 - 323 (1974)

42. WEBER, G.  
Black-light-Behandlung der Psoriasis ! Aufwand, Nutzen,  
Nachteile ?  
Derm.Mitt. 22, 19 (1974)
43. YOUNG, E.  
Ultraviolet Therapy of Psoriasis : A critical Study.  
Brit.J.Derm. 87, 379 - 382 (1972)
44. YOUNG, E.  
Conversion of Dithranol in Ointments and Pastes.  
Dermatologica (Basel) 140, 281 (1970)
45. ZESCH, A. und H. SCHAEFER  
Penetrationsverhalten verschiedener radiomarkierter Steroide  
in der menschlichen Haut.  
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 23, 415 - 419 (1973)
46. ZESCH, A. und H. SCHAEFER  
Penetrationskinetik von radiomarkiertem Hydrocortison aus  
verschiedenen Salbengrundlagen in die menschliche Haut -  
in vitro.  
Arch.Derm.Forsch. 246, 335 - 354 (1973)
47. ZESCH, A. und H. SCHAEFER, W. HOFFMANN  
Barriere- und Reservoirfunktion der einzelnen Hornschichtlagen  
der menschlichen Haut für lokal aufgetragene Arzneimittel.  
Arch.Derm.Forsch. 246, 103 - 107 (1973)



## ANHANG

---

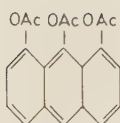


Dithranol

= 1,8 - Dihydroxy - 9 - anthron

= Cignolin<sup>®</sup>

= Anthralin<sup>®</sup>

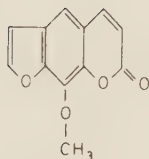


Triacetyl - Dithranol

= 1,8,9 - Triacetylanthracen

= Exolan<sup>(®)</sup>

= ( Triacetyl - Cignolin )<sup>(®)</sup>



8-Methoxypsoralen

= Meladinine<sup>®</sup>

= Ammoidin

= Xanthotoxin

### Legende zu den Abbildungen

- 1 = Dithranol  
2 = Triacetyl-Dithranol  
3 = 8-Methoxypsoralen

### Abb. a

Verteilung der radiomarkierten Substanz innerhalb der Hornschicht (Tesafilmabrisse) sowie innerhalb von Epidermis und Corium (Schichttiefe in  $\mu$ ) nach 100, 300 und 1000 min Penetrationszeit. Die Senkrechte bei 160  $\mu$  symbolisiert die Grenze zwischen Epidermis und Corium. - Salbengrundlage jeweils Vaseline.

### Abb. b

Prozentualer Anteil der in Hornschicht, Epidermis und Corium wiedergefundenen radiomarkierten Substanz in Bezug zur aufgetragenen Menge, Penetrationszeiten 100 und 1000 min. -

Salbengrundlagen: I = Vaseline; II = wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe; III = wasserhaltige hydrophile Salbe; IV = Polyäthylenglykosalbe.

Abb. c

Graphische Darstellung der in Epidermis und Corium wiedergefundenen radiomarkierten Substanz in Abhängigkeit zu Penetrationszeit und Salbengrundlage. -

Salbengrundlagen: wie bei Abb. b

Abb. d

Ausscheidung der radiomarkierten Substanz innerhalb eines Zeitraumes von 56 h nach Salbenapplikation (gemessen alle vier Stunden) in  $\mu\text{g}$ /Urinportion. -

Salbengrundlagen: wie bei Abb. b

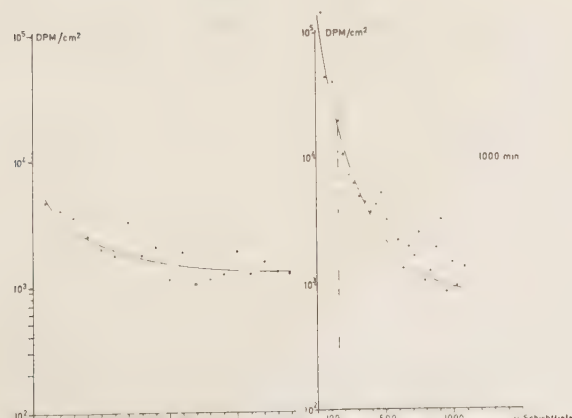
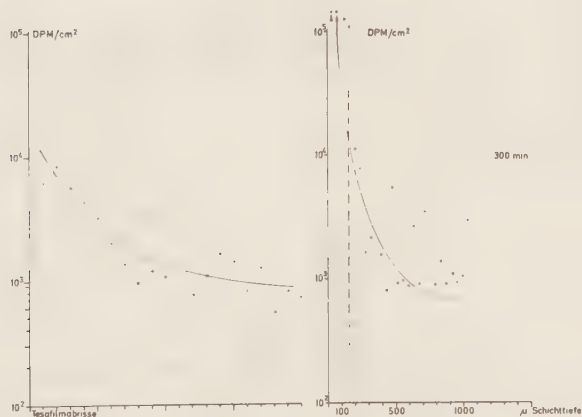
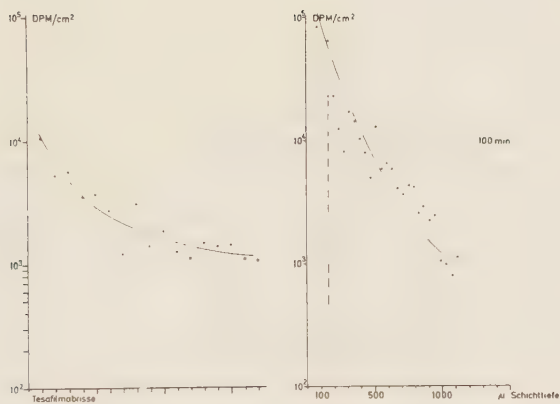


Abb. 1 a  
Dithranol

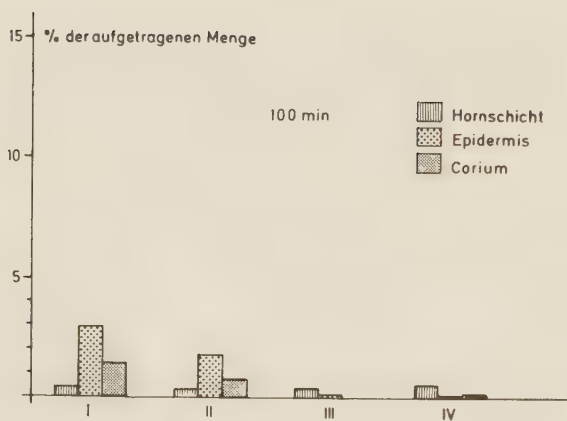


Abb. 1 b

Dithranol

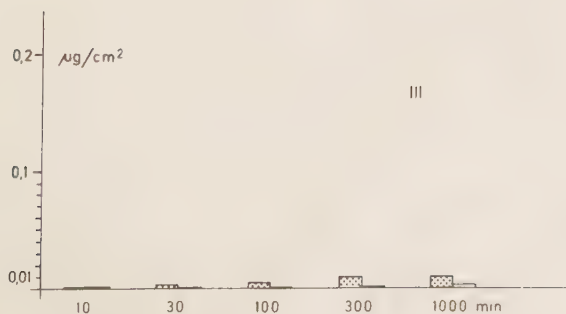
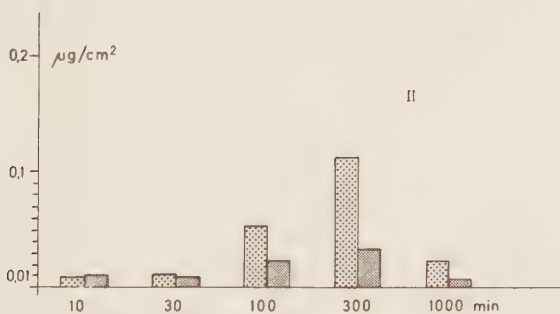
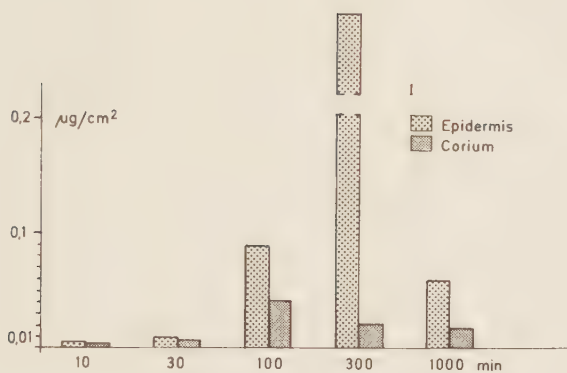


Abb. 1 c  
Dithranol

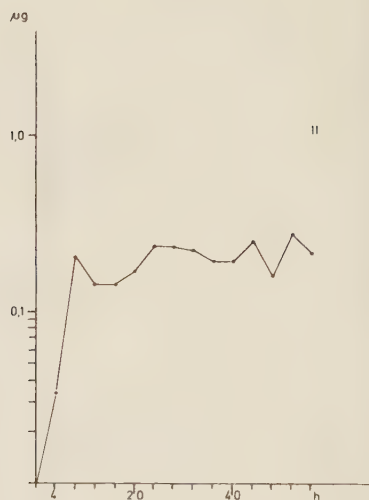
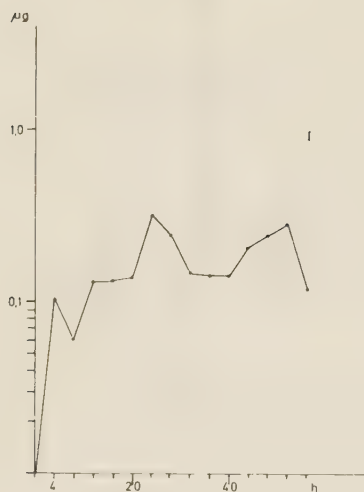


Abb. 1 d  
Dithranol

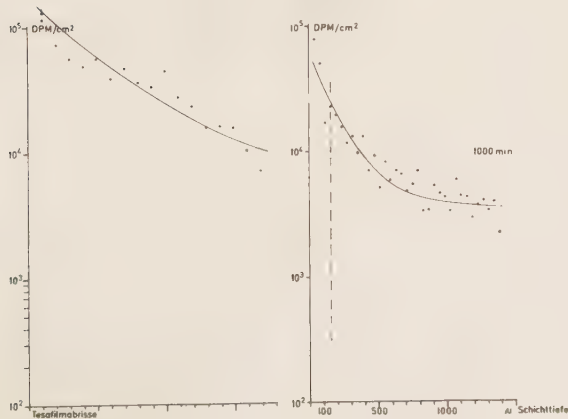
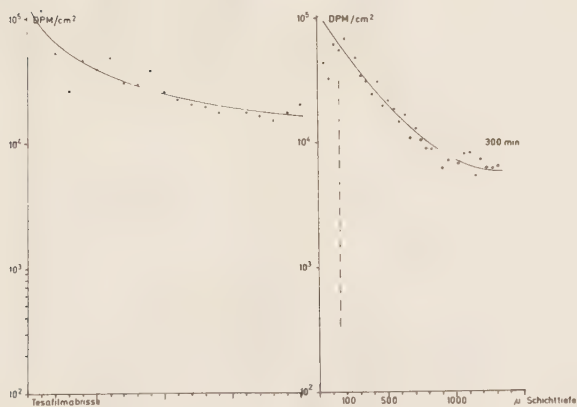
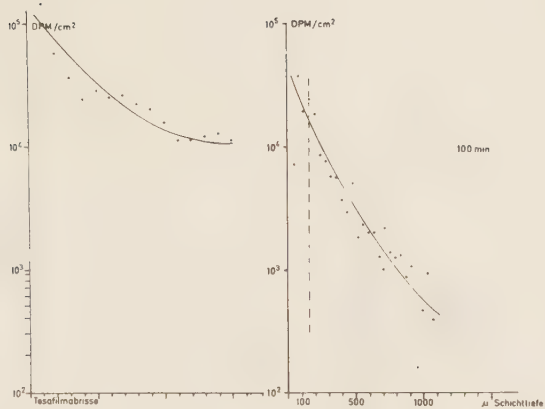


Abb. 2 a

Triacetyl-Dithranol

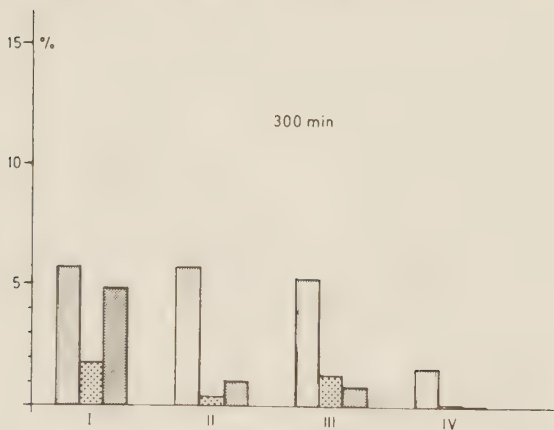
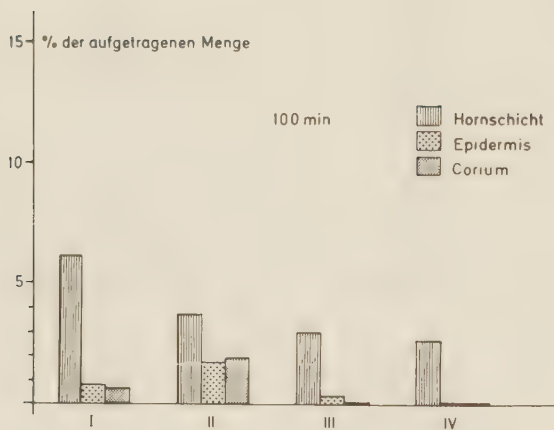


Abb. 2 b

Triacetyl-Dithranol

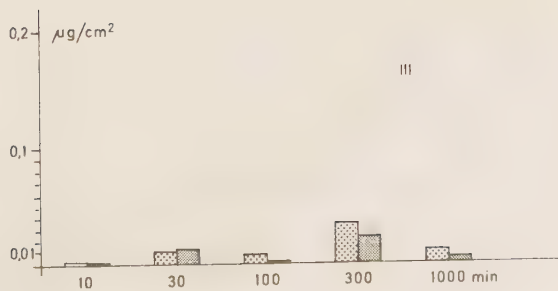
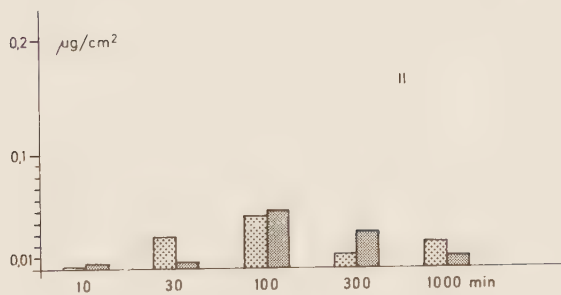
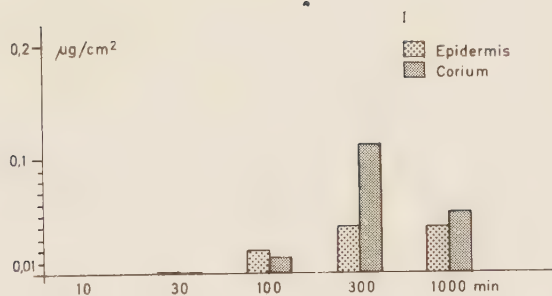
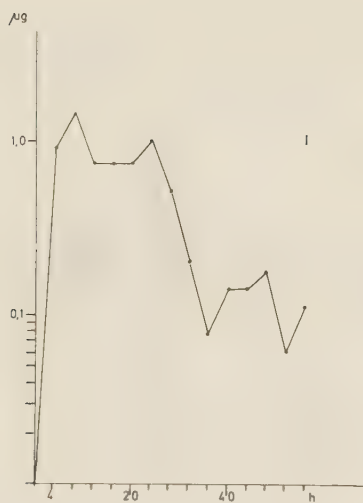


Abb. 2 c

Triacetyl-Dithranol



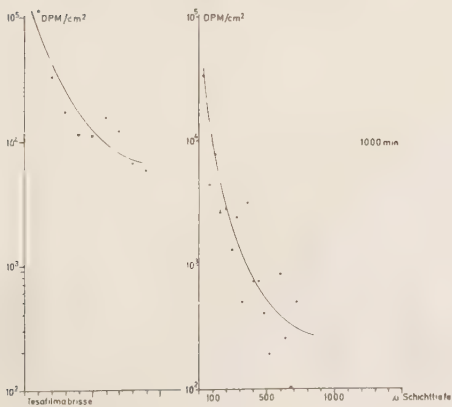
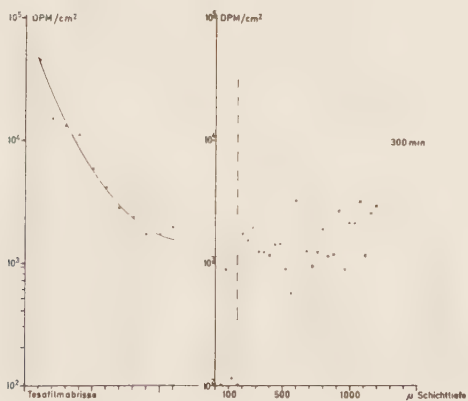
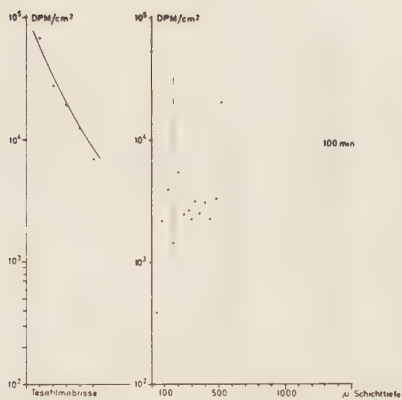


Abb. 3 a

8-Methoxypsoralen

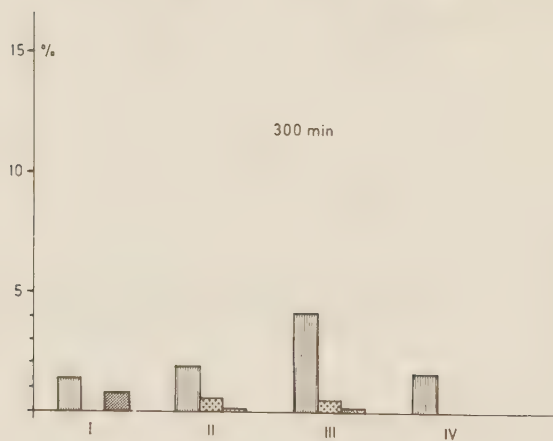
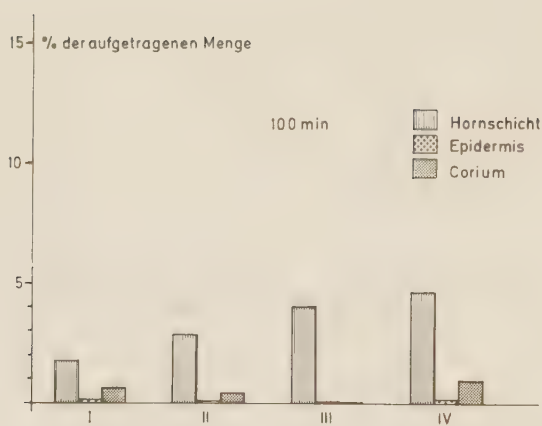


Abb. 3 b

8-Methoxypsoralen

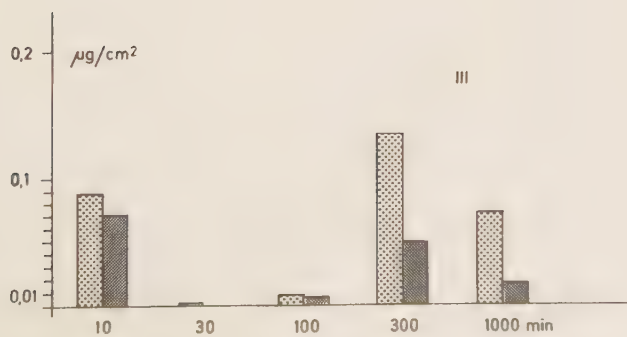
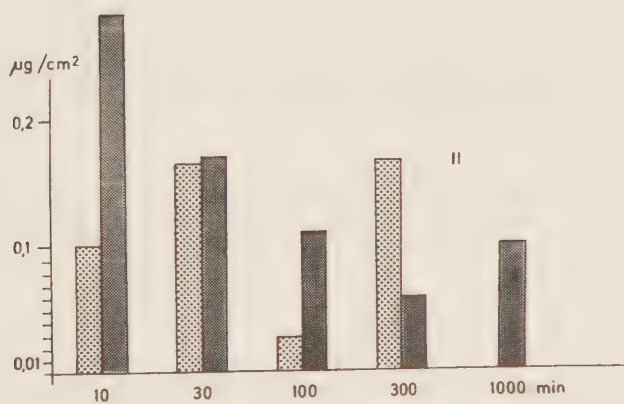
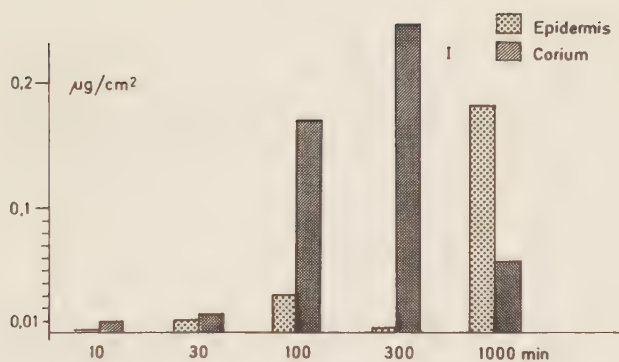


Abb. 3 c  
8-Methoxypsoralen

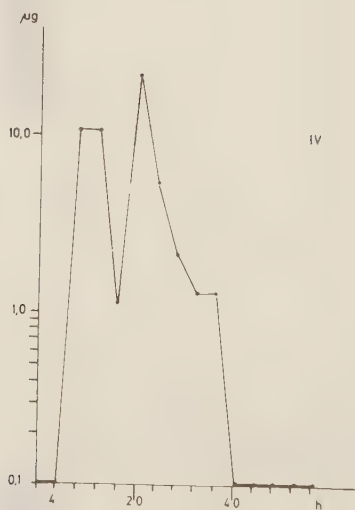
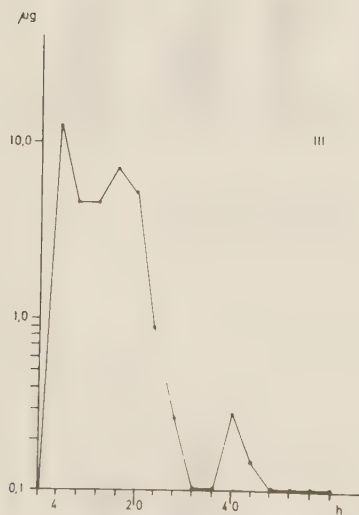
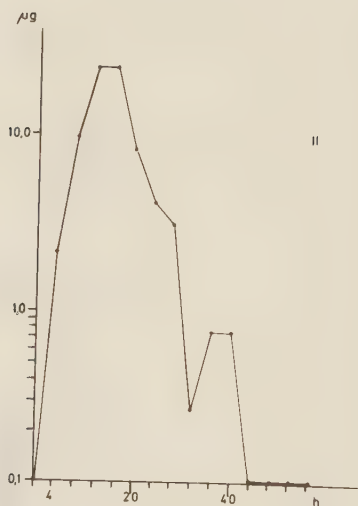
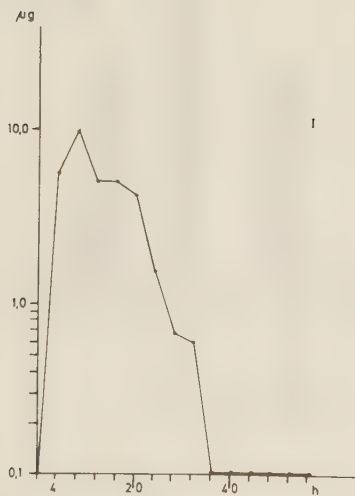


Abb. 3 d

8-Methoxypsoralen

DITHRANOL -  $\text{DPM}/\text{cm}^2$

|                           | I       | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|---------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Penetrationszeit<br>(min) | Vaselin | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol -<br>Salbe |
| Hornschicht               |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 6.367   | 19.908                                  | 9.697                                | 4.549                        |
| 30                        | 1.760   | 20.528                                  | 8.963                                | 7.045                        |
| 100                       | 5.814   | 4.118                                   | 8.730                                | 6.523                        |
| 300                       | 4.527   | 16.934                                  | 10.042                               | 7.840                        |
| 1000                      | 3.951   | 1.682                                   | 5.120                                | 3.512                        |
| Epidermis                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 2.537   | 3.223                                   | 686                                  | 1.716                        |
| 30                        | 3.989   | 1.088                                   | 2.554                                | 1.500                        |
| 100                       | 39.244  | 20.486                                  | 2.971                                | 1.075                        |
| 300                       | 104.412 | 34.167                                  | 9.450                                | 1.617                        |
| 1000                      | 25.341  | 8.619                                   | 5.608                                | 2.912                        |
| Corium                    |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 2.155   | 3.809                                   | 796                                  | 5.161                        |
| 30                        | 3.428   | 4.884                                   | 906                                  | 1.867                        |
| 100                       | 18.440  | 8.690                                   | 668                                  | 1.554                        |
| 300                       | 6.840   | 9.260                                   | 828                                  | 2.190                        |
| 1000                      | 7.817   | 2.700                                   | 1.766                                | 1.588                        |

DIITHRANOL - Prozent der aufgetragenen Menge

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                          |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                           | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |
| Penetrationszeit<br>(min) |          |                                         |                                      |                             |
| Hornschrift               |          |                                         |                                      |                             |
| 10                        | 0,65     | 1,70                                    | 0,73                                 | 0,39                        |
| 30                        | 0,19     | 1,79                                    | 0,42                                 | 0,62                        |
| 100                       | 0,44     | 0,35                                    | 0,40                                 | 0,57                        |
| 300                       | 0,51     | 1,80                                    | 0,45                                 | 2,23                        |
| 1000                      | 0,35     | 0,15                                    | 0,44                                 | 0,32                        |
| Epidermis                 |          |                                         |                                      |                             |
| 10                        | 0,26     | 0,28                                    | 0,05                                 | 0,15                        |
| 30                        | 0,42     | 0,10                                    | 0,12                                 | 0,14                        |
| 100                       | 2,99     | 1,76                                    | 0,14                                 | 0,09                        |
| 300                       | 11,75    | 3,64                                    | 0,42                                 | 0,46                        |
| 1000                      | 2,23     | 0,79                                    | 0,49                                 | 0,26                        |
| Corium                    |          |                                         |                                      |                             |
| 10                        | 0,21     | 0,33                                    | 0,06                                 | 0,45                        |
| 30                        | 0,36     | 0,43                                    | 0,04                                 | 0,17                        |
| 100                       | 1,41     | 0,75                                    | 0,03                                 | 0,13                        |
| 300                       | 0,77     | 0,99                                    | 0,04                                 | 0,62                        |
| 1000                      | 0,69     | 0,25                                    | 0,15                                 | 0,14                        |

DITHRANOL - Konzentration in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  Gewebe

|           | I                         |         |                                          |                                      | II                          |  | III |  | IV |  |
|-----------|---------------------------|---------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|-----|--|----|--|
|           | Penetrationszeit<br>(min) | Vaselin | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.,<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |  |     |  |    |  |
| Hornsicht | 10                        | 0,0178  | 0,0507                                   | 0,0144                               | 0,0115                      |  |     |  |    |  |
|           | 30                        | 0,0045  | 0,0523                                   | 0,0100                               | 0,0180                      |  |     |  |    |  |
|           | 100                       | 0,0132  | 0,0104                                   | 0,0117                               | 0,0167                      |  |     |  |    |  |
|           | 300                       | 0,0147  | 0,0546                                   | 0,0102                               | 0,0627                      |  |     |  |    |  |
|           | 1000                      | 0,0093  | 0,0043                                   | 0,0093                               | 0,0090                      |  |     |  |    |  |
| Epidemis  | 10                        | 0,0071  | 0,0082                                   | 0,0010                               | 0,0044                      |  |     |  |    |  |
|           | 30                        | 0,0102  | 0,0028                                   | 0,0028                               | 0,0040                      |  |     |  |    |  |
|           | 100                       | 0,0890  | 0,0522                                   | 0,0040                               | 0,0027                      |  |     |  |    |  |
|           | 300                       | 0,3390  | 0,1102                                   | 0,0096                               | 0,0129                      |  |     |  |    |  |
|           | 1000                      | 0,0599  | 0,0220                                   | 0,0102                               | 0,0074                      |  |     |  |    |  |
| Corium    | 10                        | 0,0059  | 0,0097                                   | 0,0011                               | 0,0132                      |  |     |  |    |  |
|           | 30                        | 0,0087  | 0,0124                                   | 0,0010                               | 0,0048                      |  |     |  |    |  |
|           | 100                       | 0,0421  | 0,0221                                   | 0,0009                               | 0,0040                      |  |     |  |    |  |
|           | 300                       | 0,0222  | 0,0300                                   | 0,0008                               | 0,0175                      |  |     |  |    |  |
|           | 1000                      | 0,0185  | 0,0069                                   | 0,0032                               | 0,0040                      |  |     |  |    |  |

DITHRANOL - Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$  Gewebe

|           | I                         | II                                                   | III                                  | IV                          |
|-----------|---------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|           | Penetrationszeit<br>(min) | Vaseline<br>Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.,<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |
| Hornsicht | 10                        | 8,92                                                 | 25,36                                | 7,20                        |
|           | 30                        | 2,24                                                 | 26,15                                | 4,99                        |
|           | 100                       | 6,60                                                 | 5,25                                 | 5,84                        |
|           | 300                       | 7,35                                                 | 17,30                                | 5,09                        |
|           | 1000                      | 4,67                                                 | 2,14                                 | 4,67                        |
| Epidermis | 10                        | 0,44                                                 | 0,51                                 | 0,06                        |
|           | 30                        | 0,64                                                 | 0,17                                 | 0,18                        |
|           | 100                       | 5,57                                                 | 3,26                                 | 0,25                        |
|           | 300                       | 21,19                                                | 6,89                                 | 0,60                        |
|           | 1000                      | 3,74                                                 | 1,37                                 | 0,64                        |
| Corium    | 10                        | 0,05                                                 | 0,09                                 | 0,01                        |
|           | 30                        | 0,08                                                 | 0,12                                 | 0,01                        |
|           | 100                       | 0,39                                                 | 0,21                                 | 0,01                        |
|           | 300                       | 0,21                                                 | 0,28                                 | 0,01                        |
|           | 1000                      | 0,17                                                 | 0,06                                 | 0,03                        |

# DITHRANOL - $\mu$ molare Konzentration

|                           | I       | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|---------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|                           | Vaselin | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Penetrationszeit<br>(min) |         |                                         |                                      |                              |
| Hornsicht                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 39,45   | 112,11                                  | 31,82                                | 25,62                        |
| 30                        | 9,91    | 115,60                                  | 22,05                                | 39,67                        |
| 100                       | 29,16   | 23,19                                   | 25,82                                | 36,73                        |
| 300                       | 32,49   | 120,69                                  | 22,51                                | 138,67                       |
| 1000                      | 20,63   | 9,47                                    | 20,63                                | 19,78                        |
| Epidermis                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 1,97    | 2,27                                    | 0,28                                 | 1,21                         |
| 30                        | 2,81    | 0,77                                    | 0,79                                 | 1,10                         |
| 100                       | 24,60   | 14,42                                   | 1,10                                 | 0,76                         |
| 300                       | 93,66   | 30,44                                   | 2,65                                 | 3,58                         |
| 1000                      | 16,54   | 6,07                                    | 2,83                                 | 2,05                         |
| Corium                    |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0,24    | 0,40                                    | 0,05                                 | 0,54                         |
| 30                        | 0,36    | 0,51                                    | 0,04                                 | 0,20                         |
| 100                       | 1,72    | 0,91                                    | 0,04                                 | 0,16                         |
| 300                       | 0,91    | 1,23                                    | 0,03                                 | 0,72                         |
| 1000                      | 0,76    | 0,28                                    | 0,13                                 | 0,17                         |

DITHRANOL - Urinausscheidung in DPM/4 h

|                | I          | II                                      | III                                  | IV                           |
|----------------|------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|                | Vaselin    | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| 1. Urinportion | 43.131     | 13.586                                  | 43.518                               | 0                            |
| 2. "           | 26.539     | 78.526                                  | 56.492                               | 1.457                        |
| 3. "           | 55.008 ) N | 54.564 ) N                              | 39.818 ) N                           | 6.000 ) N                    |
| 4. "           | 55.008     | 54.564                                  | 39.818                               | 6.000                        |
| 5. "           | 57.308     | 65.984                                  | 50.284                               | 29.400                       |
| 6. "           | 134.745    | 90.650                                  | 68.849                               | 3.650                        |
| 7. "           | 103.666    | 90.299                                  | 17.964                               | 1.500                        |
| 8. "           | 61.764     | 88.091                                  | 98.307                               | 0                            |
| 9. "           | 59.857 ) N | 75.025 ) N                              | 12.095 ) N                           | 1.428 ) N                    |
| 10. "          | 59.857     | 75.025                                  | 12.095                               | 1.428                        |
| 11. "          | 86.182     | 98.321                                  | 86.430                               | 10.115                       |
| 12. "          | 104.899    | 61.613                                  | 73.267                               | 3.134                        |
| 13. "          | 119.650    | 108.540                                 | 54.334                               | 8.125                        |
| 14. "          | 47.903     | 84.131                                  | 90.932                               | 8.125                        |
|                | 1.015.517  | 1.038.919                               | 744.203                              | 80.362                       |

DITHRANOL - Urinausscheidung in  $\mu\text{g}/4\text{ h}$

|                | I<br>Vaselin | II<br>Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | III<br>Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | IV<br>Polyethylenglykol-<br>Salbe |
|----------------|--------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Urinportion | 0.102        | 0.035                                         | 0.079                                       | 0                                 |
| 2. "           | 0.063        | 0.200                                         | 0.103                                       | 0.004                             |
| 3. "           | 0.130 ) N    | 0.139 ) N                                     | 0.073 ) N                                   | 0.015 ) N                         |
| 4. "           | 0.130 ) N    | 0.139 ) N                                     | 1.073 ) N                                   | 0.015 ) N                         |
| 5. "           | 0.135        | 0.168                                         | 0.092                                       | 0.075                             |
| 6. "           | 0.318        | 0.231                                         | 0.126                                       | 0.009                             |
| 7. "           | 0.245        | 0.230                                         | 0.033                                       | 0.004                             |
| 8. "           | 0.146        | 0.224                                         | 0.179                                       | 0                                 |
| 9. "           | 0.141 ) N    | 0.191 ) N                                     | 0.022 ) N                                   | 0.004 ) N                         |
| 10. "          | 0.141 ) N    | 0.191 ) N                                     | 0.022 ) N                                   | 0.004 ) N                         |
| 11. "          | 0.204        | 0.251                                         | 0.158                                       | 0.026                             |
| 12. "          | 0.248        | 0.157                                         | 0.134                                       | 0.008                             |
| 13. "          | 0.283        | 0.277                                         | 0.099                                       | 0.021                             |
| 14. "          | 0.113        | 0.214                                         | 0.166                                       | 0.021                             |
|                | 2.399        | 2.647                                         | 1.359                                       | 0.206                             |

TRIACETYL-DITHRANOL - DPM/cm<sup>2</sup>

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|                           | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Penetrationszeit<br>(min) |          |                                         |                                      |                              |
| Hornschicht               |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 18,322   | 45,647                                  | 61,405                               | 3,009                        |
| 30                        | 64,194   | 54,261                                  | 96,211                               | 11,836                       |
| 100                       | 91,920   | 48,384                                  | 49,454                               | 34,950                       |
| 300                       | 63,679   | 86,066                                  | 66,690                               | 22,968                       |
| 1000                      | 74,890   | 59,438                                  | 61,343                               | 22,770                       |
| Epidermis                 |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 1,390                                   | 1,927                                | 249                          |
| 30                        | 1,081    | 12,539                                  | 5,767                                | 726                          |
| 100                       | 11,634   | 21,524                                  | 5,646                                | 1,152                        |
| 300                       | 19,250   | 6,024                                   | 20,160                               | 321                          |
| 1000                      | 17,569   | 13,805                                  | 6,197                                | 695                          |
| Corium                    |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 2,448                                   | 643                                  | 709                          |
| 30                        | 1,641    | 3,159                                   | 6,354                                | 992                          |
| 100                       | 8,077    | 23,605                                  | 1,600                                | 965                          |
| 300                       | 53,043   | 15,334                                  | 12,915                               | 440                          |
| 1000                      | 23,356   | 6,458                                   | 2,493                                | 1,145                        |

TRIACETYL-DITHRANOL - Prozent der aufgetragenen Menge

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Penetrationszeit<br>(min) | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Hornsicht                 |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 1,74     | 2,81                                    | 4,62                                 | 0,28                         |
| 30                        | 3,65     | 4,54                                    | 7,60                                 | 1,01                         |
| 100                       | 6,11     | 3,67                                    | 2,94                                 | 2,61                         |
| 300                       | 5,77     | 5,74                                    | 4,19                                 | 1,63                         |
| 1000                      | 6,26     | 3,34                                    | 4,04                                 | 1,71                         |
| Epidermis                 |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 0,08                                    | 0,14                                 | 0,02                         |
| 30                        | 0,06     | 1,05                                    | 0,45                                 | 0,06                         |
| 100                       | 0,77     | 1,63                                    | 0,34                                 | 0,09                         |
| 300                       | 1,74     | 0,40                                    | 1,27                                 | 0,02                         |
| 1000                      | 1,47     | 0,78                                    | 0,41                                 | 0,05                         |
| Corium                    |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 0,15                                    | 0,05                                 | 0,06                         |
| 30                        | 0,09     | 0,26                                    | 0,50                                 | 0,08                         |
| 100                       | 0,54     | 1,79                                    | 0,10                                 | 0,07                         |
| 300                       | 4,81     | 1,02                                    | 0,81                                 | 0,03                         |
| 1000                      | 1,95     | 0,36                                    | 0,16                                 | 0,09                         |

TRIACETYL-DITHRANOL - Konzentration in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  Gewebe

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|                           | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Penetrationszeit<br>(min) |          |                                         |                                      |                              |
| Hornsicht                 |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0,0486   | 0,0851                                  | 0,1343                               | 0,0081                       |
| 30                        | 0,0989   | 0,1220                                  | 0,2141                               | 0,0252                       |
| 100                       | 0,1592   | 0,1047                                  | 0,0819                               | 0,0737                       |
| 300                       | 0,1360   | 0,1838                                  | 0,1179                               | 0,0490                       |
| 1000                      | 0,1745   | 0,1016                                  | 0,1097                               | 0,0501                       |
| Epidermis                 |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 0,0026                                  | 0,0042                               | 0,0007                       |
| 30                        | 0,0017   | 0,0282                                  | 0,0128                               | 0,0016                       |
| 100                       | 0,0202   | 0,0466                                  | 0,0093                               | 0,0024                       |
| 300                       | 0,0411   | 0,0129                                  | 0,0356                               | 0,0007                       |
| 1000                      | 0,0409   | 0,0236                                  | 0,0111                               | 0,0015                       |
| Corium                    |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 0,0046                                  | 0,0014                               | 0,0019                       |
| 30                        | 0,0003   | 0,0071                                  | 0,0141                               | 0,0021                       |
| 100                       | 0,0140   | 0,0511                                  | 0,0026                               | 0,0020                       |
| 300                       | 0,1132   | 0,0327                                  | 0,0228                               | 0,0009                       |
| 1000                      | 0,0544   | 0,0110                                  | 0,0044                               | 0,0025                       |

TRIACETYL-DITHRANOL - Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$  Gewebe

|           | I                         | II                                                 | III                                  | IV                           |
|-----------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|           | Penetrationszeit<br>(min) | Vaselin<br>Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Hornsicht | 10                        | 24,29                                              | 67,14                                | 4,04                         |
|           | 30                        | 49,45                                              | 107,05                               | 12,64                        |
|           | 100                       | 79,61                                              | 40,94                                | 36,83                        |
|           | 300                       | 67,99                                              | 58,93                                | 24,52                        |
|           | 1000                      | 87,23                                              | 59,86                                | 25,06                        |
| Epidermis | 10                        | 0                                                  | 0,26                                 | 0,04                         |
|           | 30                        | 0,10                                               | 0,80                                 | 0,10                         |
|           | 100                       | 1,26                                               | 0,58                                 | 0,15                         |
|           | 300                       | 2,57                                               | 2,23                                 | 0,04                         |
|           | 1000                      | 2,56                                               | 0,69                                 | 0,10                         |
| Corium    | 10                        | 0                                                  | 0,01                                 | 0,02                         |
|           | 30                        | 0,02                                               | 0,13                                 | 0,02                         |
|           | 100                       | 0,13                                               | 0,02                                 | 0,02                         |
|           | 300                       | 1,05                                               | 0,21                                 | 0,01                         |
|           | 1000                      | 0,50                                               | 0,04                                 | 0,02                         |

TRIACETYL-DITHRANOL -  $\mu$ molare Konzentration

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|                           | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Penetrationszeit<br>(min) |          |                                         |                                      |                              |
| Hornschicht               |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 70,15    | 122,84                                  | 193,88                               | 11,66                        |
| 30                        | 142,80   | 176,16                                  | 309,13                               | 36,49                        |
| 100                       | 229,90   | 151,22                                  | 118,21                               | 106,35                       |
| 300                       | 196,33   | 265,35                                  | 170,16                               | 70,81                        |
| 1000                      | 251,88   | 146,74                                  | 158,41                               | 72,37                        |
| Epidermis                 |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 0,47                                    | 0,76                                 | 0,12                         |
| 30                        | 0,30     | 5,10                                    | 2,32                                 | 0,28                         |
| 100                       | 3,64     | 8,41                                    | 1,69                                 | 0,44                         |
| 300                       | 7,42     | 2,32                                    | 6,43                                 | 0,12                         |
| 1000                      | 7,39     | 4,26                                    | 2,00                                 | 0,28                         |
| Corium                    |          |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0        | 0,12                                    | 0,04                                 | 0,05                         |
| 30                        | 0,07     | 0,19                                    | 0,38                                 | 0,06                         |
| 100                       | 0,37     | 1,37                                    | 0,07                                 | 0,06                         |
| 300                       | 3,03     | 0,88                                    | 0,61                                 | 0,03                         |
| 1000                      | 1,46     | 0,30                                    | 0,11                                 | 0,07                         |

|                | I           | II                                       | III                                  | IV                          |
|----------------|-------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                | Vaselin     | Wasserhaltige<br>Wollwachsalb.,<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyethylenglykol-<br>Salbe |
| 1. Urinportion | 438,661     | 31,320                                   | 0                                    | 0                           |
| 2. "           | 688,620     | 80,280                                   | 16,875                               | 891                         |
| 3. "           | 356,800     | 80,280 ) N                               | 16,875 ) N                           | 891 ) N                     |
| 4. "           | 358,594 ) N | 56,430                                   | 28,890                               | 992                         |
| 5. "           | 358,594     | 43,625                                   | 11,160                               | 3,822                       |
| 6. "           | 498,750     | 69,200                                   | 20,720                               | 0                           |
| 7. "           | 244,708     | 41,400                                   | 10,500                               | 0                           |
| 8. "           | 97,064      | 33,325 ) N                               | 7,792 ) N                            | 0                           |
| 9. "           | 36,683      | 33,325                                   | 7,792                                | 0                           |
| 10. "          | 68,438      | 21,980                                   | 0                                    | 0                           |
| 11. "          | 68,438 ) N  | 16,280                                   | 10,373                               | 0                           |
| 12. "          | 82,618      | 19,620                                   | 0                                    | 0                           |
| 13. "          | 29,093      | 11,000                                   | 1,145                                | 0                           |
| 14. "          | 53,953      | 8,698 ) N                                | 0                                    | 0                           |
| 15. "          | -           | 8,698                                    | 0                                    | 0                           |
|                | 3,381,014   | 555,461                                  | 132,122                              | 6,596                       |

|                | I         | II                                      | III                                  | IV                          |
|----------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                | Vaselin   | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyethylenglykol-<br>Salbe |
| 1. Urinportion | 0,937     | 0,054                                   | 0                                    | 0                           |
| 2. "           | 1,471     | 0,137 ) N                               | 0,030 ) N                            | 0,002 ) N                   |
| 3. "           | 0,762     | 0,137                                   | 0,030                                | 0,002                       |
| 4. "           | 0,766 ) N | 0,097                                   | 0,052                                | 0,062                       |
| 5. "           | 0,766     | 0,075                                   | 0,020                                | 0,008                       |
| 6. "           | 1,065     | 0,118                                   | 0,037                                | 0                           |
| 7. "           | 0,523     | 0,071                                   | 0,019                                | 0                           |
| 8. "           | 0,207     | 0,057 ) N                               | 0,014 ) N                            | 0                           |
| 9. "           | 0,078     | 0,057                                   | 0,014                                | 0                           |
| 10. "          | 0,146 ) N | 0,038                                   | 0                                    | 0                           |
| 11. "          | 0,146     | 0,028                                   | 0,019                                | 0                           |
| 12. "          | 0,176     | 0,034                                   | 0                                    | 0                           |
| 13. "          | 0,062     | 0,019                                   | 0,002                                | 0                           |
| 14. "          | 0,115     | 0,015 ) N                               | 0                                    | 0                           |
| 15. "          | -         | 0,015                                   | 0                                    | 0                           |
|                | 7,220     | 0,952                                   | 0,237                                | 0,014                       |

8-METHOXYPSORALEN - DPM/cm<sup>2</sup>

|                           | I       | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|---------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Penetrationszeit<br>(min) | Vaselin | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Hornsicht                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 5,371   | 19,155                                  | 17,246                               | 11,070                       |
| 30                        | 12,455  | 13,361                                  | 28,449                               | 8,642                        |
| 100                       | 13,552  | 23,880                                  | 25,343                               | 20,997                       |
| 300                       | 10,538  | 13,043                                  | 26,059                               | 7,081                        |
| 1000                      | 27,540  | 16,732                                  | 16,868                               | 20,522                       |
| Epidermis                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 29      | 2,761                                   | 2,388                                | 39                           |
| 30                        | 291     | 4,436                                   | 54                                   | 82                           |
| 100                       | 805     | 726                                     | 223                                  | 894                          |
| 300                       | 99      | 3,784                                   | 3,176                                | 0                            |
| 1000                      | 4,861   | 0                                       | 1,953                                | 0                            |
| Corium                    |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 292     | 7,600                                   | 1,956                                | 114                          |
| 30                        | 389     | 4,602                                   | 0                                    | 99                           |
| 100                       | 4,590   | 3,200                                   | 170                                  | 4,038                        |
| 300                       | 6,603   | 1,326                                   | 1,133                                | 0                            |
| 1000                      | 1,510   | 2,711                                   | 445                                  | 105                          |

8-METHOXYPSORALEN - Prozent der aufgetragenen Menge

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
|                           | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Penetrationszeit<br>(min) |          |                                         |                                      |                              |
| Hornsicht                 | 10       | 0,69                                    | 2,46                                 | 1,62                         |
|                           | 30       | 1,59                                    | 1,89                                 | 1,15                         |
|                           | 100      | 1,76                                    | 2,84                                 | 4,61                         |
|                           | 300      | 1,39                                    | 1,91                                 | 1,59                         |
|                           | 1000     | 3,30                                    | 2,14                                 | 4,09                         |
| Epidermis                 | 10       | 0                                       | 0,35                                 | 0,01                         |
|                           | 30       | 0,04                                    | 0,63                                 | 0,01                         |
|                           | 100      | 0,10                                    | 0,09                                 | 0,20                         |
|                           | 300      | 0,01                                    | 0,56                                 | 0                            |
|                           | 1000     | 0,58                                    | 0                                    | 0                            |
| Corium                    | 10       | 0,04                                    | 0,98                                 | 0,02                         |
|                           | 30       | 0,05                                    | 0,65                                 | 0,01                         |
|                           | 100      | 0,60                                    | 0,38                                 | 0,89                         |
|                           | 300      | 0,87                                    | 0,19                                 | 0                            |
|                           | 1000     | 0,18                                    | 0,35                                 | 0,02                         |

8-METHOXYPSORALEN - Konzentration in  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  Gewebe

|                           | I        | II                                      | III                                  | IV                          |
|---------------------------|----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Penetrationszeit<br>(min) | Vaseline | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |
| Hornschicht               |          |                                         |                                      |                             |
| 10                        | 0,2007   | 0,7158                                  | 0,6445                               | 0,4137                      |
| 30                        | 0,4654   | 0,4993                                  | 1,1622                               | 0,3229                      |
| 100                       | 0,5064   | 0,8353                                  | 0,9470                               | 1,2431                      |
| 300                       | 0,3939   | 0,5778                                  | 1,1066                               | 0,4572                      |
| 1000                      | 1,0291   | 0,6253                                  | 0,6303                               | 1,0838                      |
| Epidermis                 |          |                                         |                                      |                             |
| 10                        | 0,0011   | 0,1032                                  | 0,0892                               | 0,0015                      |
| 30                        | 0,0109   | 0,1658                                  | 0,0022                               | 0,0031                      |
| 100                       | 0,0301   | 0,0254                                  | 0,0083                               | 0,0529                      |
| 300                       | 0,0037   | 0,1676                                  | 0,1349                               | 0                           |
| 1000                      | 0,1817   | 0                                       | 0,0730                               | 0                           |
| Corium                    |          |                                         |                                      |                             |
| 10                        | 0,0109   | 0,2840                                  | 0,0731                               | 0,0043                      |
| 30                        | 0,0145   | 0,1720                                  | 0                                    | 0,0037                      |
| 100                       | 0,1715   | 0,1119                                  | 0,0064                               | 0,2391                      |
| 300                       | 0,2467   | 0,0587                                  | 0,0481                               | 0                           |
| 1000                      | 0,0564   | 0,1013                                  | 0,0166                               | 0,0055                      |

8-METHOXYPSORALEN - Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$  Gewebe

|                           | I       | II                                      | III                                  | IV                           |
|---------------------------|---------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Penetrationszeit<br>(min) | Vaselin | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyaethylenglykol-<br>Salbe |
| Hornsicht                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 100,36  | 357,90                                  | 322,23                               | 206,84                       |
| 30                        | 232,72  | 249,65                                  | 581,08                               | 161,47                       |
| 100                       | 253,21  | 417,64                                  | 473,52                               | 621,54                       |
| 300                       | 196,90  | 288,89                                  | 553,30                               | 228,61                       |
| 1000                      | 514,57  | 312,63                                  | 315,17                               | 541,90                       |
| Epidermis                 |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0,07    | 6,45                                    | 5,58                                 | 0,09                         |
| 30                        | 0,68    | 10,36                                   | 0,14                                 | 0,19                         |
| 100                       | 1,88    | 1,59                                    | 0,52                                 | 3,31                         |
| 300                       | 0,23    | 10,48                                   | 8,43                                 | 0                            |
| 1000                      | 11,53   | 0                                       | 4,56                                 | 0                            |
| Corium                    |         |                                         |                                      |                              |
| 10                        | 0,10    | 2,63                                    | 0,68                                 | 0,04                         |
| 30                        | 0,13    | 1,59                                    | 0                                    | 0,03                         |
| 100                       | 1,59    | 1,04                                    | 0,01                                 | 2,21                         |
| 300                       | 2,28    | 0,54                                    | 0,45                                 | 0                            |
| 1000                      | 0,52    | 0,94                                    | 0,15                                 | 0,05                         |

8-METHOXYPSORALEN -  $\mu$ molare Konzentration

|             | I                         | II                                                  | III                                  | IV                          |
|-------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|             | Penetrationszeit<br>(min) | Vaseline<br>Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |
| Hornschicht | 10                        | 464,15                                              | 1.490,48                             | 956,72                      |
|             | 30                        | 1.076,41                                            | 2.687,75                             | 746,87                      |
|             | 100                       | 1.171,21                                            | 2.190,26                             | 2.974,89                    |
|             | 300                       | 910,75                                              | 2.559,25                             | 1.057,40                    |
|             | 1000                      | 2.380,13                                            | 1.457,80                             | 2.506,54                    |
| Epidermis   | 10                        | 0,31                                                | 29,83                                | 0,42                        |
|             | 30                        | 3,14                                                | 47,92                                | 0,89                        |
|             | 100                       | 8,70                                                | 7,34                                 | 15,30                       |
|             | 300                       | 1,07                                                | 48,56                                | 0                           |
|             | 1000                      | 52,51                                               | 0                                    | 0                           |
| Corium      | 10                        | 0,47                                                | 12,16                                | 0,18                        |
|             | 30                        | 0,62                                                | 7,37                                 | 0,15                        |
|             | 100                       | 7,35                                                | 4,79                                 | 10,24                       |
|             | 300                       | 10,57                                               | 2,52                                 | 0                           |
|             | 1000                      | 2,42                                                | 4,34                                 | 0,24                        |

8-METHOXYPSORALEN - Urinausscheidung in DPM/4 h

|                | I         | II                                      | III                                  | IV                          |
|----------------|-----------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                | Vaselin   | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |
| 1. Urinportion | 150.670   | 57.411                                  | 446.600                              | 1.586                       |
| 2. "           | 265.620   | 263.540                                 | 163.620 ) N                          | 206.356 ) N                 |
| 3. "           | 135.660   | 658.602                                 | 163.620                              | 206.356                     |
| 4. "           | 135.660   | 658.602                                 | 257.310                              | 22.169                      |
| 5. "           | 114.580   | 223.626                                 | 188.460                              | 425.109                     |
| 6. "           | 40.530    | 112.326                                 | 31.275                               | 103.042                     |
| 7. "           | 18.130    | 83.076                                  | 9.555                                | 40.067                      |
| 8. "           | 15.840    | 7.264                                   | 3.203 ) N                            | 23.614 ) N                  |
| 9. "           | 1.950     | 19.882                                  | 3.203                                | 23.614                      |
| 10. "          | 1.950 ) N | 19.882                                  | 10.260                               | 1.452                       |
| 11. "          | 0         | 0                                       | 5.040                                | 716                         |
| 12. "          | 0         | 0                                       | 0                                    | 288                         |
| 13. "          | 0         | 0                                       | 0                                    | 288 ) N                     |
| 14. "          | 0         | 0                                       | 221 ) N                              | 0                           |
| 15. "          | 0         | 0                                       | 221                                  | 0                           |
|                | 880.590   | 2.104.211                               | 1.282.588                            | 1.054.657                   |

8-METHOXYPSORALEN - Urinausscheidung in  $\mu\text{g}/4\text{ h}$

|                | I             | II                                      | III                                  | IV                          |
|----------------|---------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                | Vaselin       | Wasserhaltige<br>Wollwachsalk.<br>Salbe | Wasserhaltige<br>hydrophile<br>Salbe | Polyäthylenglykol-<br>Salbe |
| 1. Urinportion | 5.630         | 2.145                                   | 12.480                               | 0.084                       |
| 2. "           | 9.926         | 9.848                                   | 4.572 ) N                            | 10.898                      |
| 3. "           | 5.068 ) N     | 24.611                                  | 4.572                                | 10.898 ) N                  |
| 4. "           | 5.068         | 24.611                                  | 7.190                                | 1.171                       |
| 5. "           | 4.282         | 8.357                                   | 5.266                                | 22.451                      |
| 6. "           | 1.515         | 4.198                                   | 0.874                                | 5.442                       |
| 7. "           | 0.678         | 3.104                                   | 0.267                                | 2.116                       |
| 8. "           | 0.592         | 0.271                                   | 0.090 ) N                            | 1.247 ) N                   |
| 9. "           | 0.073         | 0.743                                   | 0.090                                | 1.247                       |
| 10. "          | 0.073 ) N     | 0.743                                   | 0.287                                | 0.077                       |
| 11. "          | 0             | 0                                       | 0.141                                | 0.038                       |
| 12. "          | 0             | 0                                       | 0                                    | 0.015                       |
| 13. "          | 0             | 0                                       | 0                                    | 0.015 ) N                   |
| 14. "          | 0             | 0                                       | 0.005 ) N                            | 0                           |
| 15. "          | 0             | 0                                       | 0.005                                | 0                           |
|                | <b>32.905</b> | <b>78.631</b>                           | <b>35.839</b>                        | <b>55.699</b>               |

### Lebenslauf

- 12.10.1940      geboren als erstes Kind von Rudolf und  
Wally Kammerau in Hennersdorf/Schlesien
- 1946 - 1959      Grundschule (6 Jahre) in Berlin-Tempelhof,  
danach Besuch der Askanischen Schule,  
II OWZ/Berlin - Abitur
- 1959 - 1962      Ausbildung zum Industriekaufmann bei Farben-  
fabriken Bayer AG/Leverkusen - Kaufmanns-  
gehilfenbrief
- 1962              Ausbildung zum pharmazeutisch-technischen  
Berater in der gleichen Firma
- 1962 - 1964      Tätigkeit als Kaufmann und pharmazeutisch-  
technischer Berater bei Iranchemie AG in  
Teheran/Iran
- 1964              2 Monate Krankenpflegepraktikum am amerika-  
nischen Krankenhaus in Istanbul/Türkei
- 1964 - 1970      Studium der Medizin an den Universitäten Kiel  
und Innsbruck - Staatsexamen in Kiel
- 1970 - 1972      Medizinalassistent am Parkhospital/München und  
dem Städt. Krankenhaus Heckeshorn/Berlin
- 1972 - 1975      Assistenzarzt - anfänglich am Städt. Krankenhaus  
Heckeshorn/Berlin; später in der Hautklinik des  
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses/Berlin
- Seit Mai 1975      Facharzt für Dermatologie und Venerologie in der  
Hautpoliklinik der F.U. im Rudolf-Virchow-  
Krankenhaus/Berlin

### Danksagung

Bei dem Zustandekommen dieser Arbeit sind mir viele Kollegen der Hautklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus behilflich gewesen. Sie alle namentlich an dieser Stelle aufzuführen, ist unmöglich, da es keinen gibt, der mir nicht irgendwann einmal mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden hätte. Ihnen allen sei auf diesem Wege noch einmal sehr herzlich gedankt.

Ganz besonders möchte ich mich jedoch bei Herrn Prof.Dr.med. G. Stüttgen für die Großzügigkeit bedanken, die er mir bei der Durchführung des experimentellen Teiles angedeihen ließ. Herrn Prof.Dr.rer.nat.H.Schaefer gilt mein Dank für seine freundliche Unterstützung, die sich während unserer Zusammenarbeit nicht nur auf rein fachliche Gebiete erstreckte. Herr Ass.Prof.Dr.med.A.Zesch stand mir in praktischen Dingen zur Seite, und Frau E.Bauer half mir u.a. besonders bei der Durchführung der z.T. recht komplizierten Rechenoperationen. Herr Akad.Rat.Dr.med.R.Käfer und Frau B.Büsing unterstützten mich bei der graphischen Gestaltung des Anhangteiles, und Frau S. Jenny ist es zu danken, daß diese Arbeit ihre jetzt vorliegende Form erhielt.

Nicht zuletzt sei aber auch mit Dank an jene Patienten erinnert, die sich mir für die vorliegenden Untersuchungen freiwillig zur Verfügung stellten. Ihnen sei diese Arbeit zugeeignet.





